

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



TESIS DOCTORAL

**Patentes españolas sobre procedimientos de fabricación de
medicamentos (1939-1959).**

**Una visión de la sanidad y de la industria farmacéutica española
durante el período autárquico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Emilia Castellanos Ruiz

Director

Antonio González Bueno

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA



PATENTES ESPAÑOLAS SOBRE
PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN DE
MEDICAMENTOS (1939-1959)
UNA VISIÓN DE LA SANIDAD Y DE LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA ESPAÑOLA DURANTE EL PERÍODO
AUTÁRQUICO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Emilia Castellanos Ruiz

Bajo la dirección del doctor
Antonio González Bueno

Madrid, 2017

*“Nos esse quasi nanos, gigantium humeris incidentes,
ut possimus plura eis et remotiora videre,
non utique proprii visus acumine, aut eminentia corporis,
sed quia in altum subvenimur et extollimur magnitudine gigantean”*

“Somos como enanos aupados a hombros de gigantes,
podemos ver más y más lejos que ellos,
no por la agudeza de nuestra vista, ni por la altura de nuestro cuerpo,
sino porque estamos alzados sobre ellos
y nos elevamos sobre su gran altura”

*Bernardo de Chartres*¹

¹ Juan de Salisbury [Johannes Parvus] (c. 1120-1180), discípulo del filósofo Bernardo de Chartres [Bernardus Carnotensis] (fl. 1117-1124), en su obra *Policratus y Metalogicon*, compuesta hacia 1159, menciona esta frase que atribuye a su maestro. Estas mismas palabras fueron utilizadas por Isaac Newton (1643-1727) en una carta a Robert Hooke (1635-1703), fechada a 15 de febrero de 1676 (cf. MERTON, Robert. *A hombros de gigantes: postdata shandiana* [con un epílogo de Denis Donoghue y un prólogo del autor; traducción de Enrique Murillo]. Madrid: Península, 1990, pág. 257).

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi agradecimiento a los profesores de todas las asignaturas que he cursado en esta Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, y que han contribuido a mi formación curricular y profesional. A todos los del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, donde he desarrollado mi tesis doctoral, por su acogida y atención y, de un modo muy especial, al profesor Dr. D. Antonio González Bueno, director de esta tesis, por su calidad humana, por su dedicación, por brindarme la oportunidad de recurrir a su experiencia y conocimientos, por sus valiosas sugerencias y acertados aportes, que me han permitido llevar a buen término este trabajo, guiada de su mano.

A la Dra. Esther Castellanos Santamaría, fundadora y directora de *Idearist* y al Dr. Enrique Mann Morales, investigador del Instituto de Química Orgánica del CSIC, por su accesibilidad, permanente disposición y desinteresada ayuda.

Es de justicia manifestar mi gratitud al personal del Archivo Histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), en particular a todos aquellos profesionales que han digitalizado los expedientes del archivo, lo que me ha permitido el acceso a fuentes precisas de información y su disponibilidad fuera del horario habitual; sin esta herramienta no hubiera sido posible esta investigación.

Considero ineludible dedicar unas palabras de agradecimiento a todos los autores de cuyos estudios, saber y trabajo he aprendido, obteniendo de su obra, datos e información que han sido una ayuda inestimable, aportando fundamento y soporte a este trabajo y de los que he bebido permanentemente.

Quisiera también rendir un homenaje a todos los hombres y mujeres que, a base de constancia, imaginación, una punta de genialidad y amor a la ciencia, han aportado con su trabajo y esfuerzo un peldaño más en el desarrollo e investigación de nuevos medicamentos, permitiendo con ello mejorar la vida, la salud y el bienestar de la humanidad.

No quiero olvidarme de mi familia, padres, hermanos y sobrinos, ni de mis buenos amigos, por sus muestras de aliento constantes a lo largo de estos cuatro años y sin cuyo apoyo me habría sido mucho más difícil llevar a buen puerto esta tesis.

Finalmente, quiero dedicar este trabajo a mi marido, Ramón, y a mis hijos, Marta y Ramón, las tres personas más importantes de mi vida, por su apoyo incondicional, por su ayuda y comprensión y por la paciencia con que han sabido disculpar las ausencias que mi dedicación a este trabajo me ha exigido.

Este estudio forma parte de un trabajo colectivo, más amplio, que tiene por objetivo el ofrecer una revisión global de la Farmacia durante la dictadura franquista que, bajo el título “La ciencia útil: investigación básica y aplicada en Farmacia y Ciencias de la Vida durante el franquismo”, está siendo financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad de España (Proyecto: HAR-2013-42536-P).

Índice

Resumen	009
Summary	013
Introducción	
1. Introducción	017
2. Objetivos	018
3. Método de trabajo	018
4. Marco histórico	020
Las patentes españolas relacionadas con el medicamento (1939–1959)	039
1. Alcaloides y otros derivados de origen vegetal	041
1.1. Alcaloides	042
1.2. Polvos y derivados de plantas medicinales	063
1.3. Pigmentos	071
1.4. Sustancias inhibidoras vegetales	072
1.5. Aceites esenciales y otros aceites de origen vegetal	073
1.6. Proteínas de origen vegetal	082
2. Analgésicos	088
2.1. Analgésicos narcóticos	088
2.2. Analgésicos no narcóticos	098
3. Anestésicos	127
3.1. Anestésicos generales inhalados	133
3.2. Anestésicos locales	138
4. Antibióticos	142
4.1. Sulfamidas	142
4.2. Penicilinas	224
4.3. Otros antibióticos	267
5. Anticoagulantes, antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos	319
5.1. Anticoagulantes	324
5.2. Antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos	333
6. Antihistamínicos	347
7. Antisépticos y desinfectantes	356
8. Aparato digestivo: antiácidos, antiespasmódicos, coleréticos, laxantes y probióticos	387
8.1. Antiácidos	387
8.2. Antiespasmódicos	391
8.3. Coleréticos y derivados de los ácidos biliares	398
8.4. Laxantes	403
8.5. Probióticos	416

9. Arsenicales y derivados	419
10. Antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares	427
11. Quimioterapia antitumoral: antitumorales y citostáticos	449
12. Farmacología oftalmológica: colirios	458
13. Expectorantes y otros productos de acción pectoral	464
14. Farmacología del sistema endocrino metabólico: hormonas, vitaminas y medicamentos antianémicos	467
14.1. Hormonas	468
14.2. Vitaminas	508
14.3. Antianémicos	528
15. Psiconeurofármacos	540
16. Sueros y vacunas	551
17. Medicamentos de uso veterinario	583
18. Otros productos con interés terapéutico	587
Sinopsis y conclusiones	
Sinopsis	601
Conclusiones	635
Bibliografía	639

RESUMEN: PATENTES ESPAÑOLAS SOBRE PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS (1939-1959). UNA VISIÓN DE LA SANIDAD Y DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ESPAÑOLA DURANTE EL PERÍODO AUTÁRQUICO

Introducción:

Este estudio forma parte de un trabajo colectivo, más amplio, que tiene por objetivo el ofrecer una revisión global de la Farmacia durante la dictadura franquista que, bajo el título “La ciencia útil: investigación básica y aplicada en Farmacia y Ciencias de la Vida durante el franquismo”, está siendo financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad de España (Proyecto: HAR-2013-42536-P).

Objetivos:

Nuestro objetivo es el análisis, a través de los expedientes registrados en el Archivo Histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), de las patentes que, sobre los procedimientos de fabricación de medicamentos, fueron presentados por investigadores o empresas españolas durante los años del primer franquismo.

Nuestro ámbito temporal se restringe al período autárquico del Régimen franquista que, para nuestros efectos, abarca desde el final de la guerra civil, el 1 de abril de 1939, hasta el 22 de julio de 1959, fecha en que se promulga el decreto-ley en el que se hace público el ‘Plan de estabilización interna y externa de la economía’. Nuestro interés se centra en tres aspectos concretos:

1º.- Conocer los procedimientos de obtención de medicamentos registrados en España, a requerimiento de solicitantes españoles, durante el periodo abril de 1939 a julio de 1959.

2º.- Valorar y examinar la presencia de la industria española –y de los industriales- en los expedientes de registros de estos productos.

3º.- Analizar las innovaciones presentadas para mejorar los productos patentados.

Para nuestro estudio hemos recogido la información aportada por los expedientes del registro de patentes conservados en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), haciendo una revisión individualizada de cada memoria, de las cuales hemos recogido los siguientes datos:

- Número del registro.
- Título de la patente.
- Tipo de patente: de invención, de adicción o de introducción.
- Solicitante de la patente (empresa y/o investigador) que la presentó.
- Domicilio social del solicitante.
- Fecha de presentación de la solicitud.
- Fecha de concesión.
- Fecha de publicación.
- Información de interés científico, incidiendo en las aplicaciones y propiedades terapéuticas del producto presentado, procedimientos de obtención, tecnología

farmacéutica utilizada o presentada como innovación, vías o formas de aplicación.

- Fuentes en las que se apoya el solicitante, así como procedimientos previos de obtención del producto, siempre que venga reflejado en la patente.

Resultados:

Nuestro primer acercamiento nos llevó a localizar, entre los 105.664 expedientes presentados, en el período estudiado, aquellos que reunían las condiciones requeridas por nuestros intereses. Este primer barrido documental nos condujo a seleccionar 2.311 expedientes; sobre cada uno de ellos procedimos a elaborar las fichas con la información indicada en las líneas anteriores. Tan alto número de expedientes nos obligó a centrar nuestro trabajo en el grupo de medicamentos *sensu stricto*.

De los 2.311 expedientes estudiados restringimos nuestro estudio a los estrictamente relacionados con los medicamentos, un total de 409 expedientes, sobre los que ofrecemos un estudio pormenorizado de cada uno de ellos, organizados en dieciocho bloques temáticos, en función de su actividad terapéutica:

1. Alcaloides y otros productos de origen vegetal
2. Analgésicos
3. Anestésicos
4. Antibióticos
5. Anticoagulantes, antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos.
6. Antihistamínicos
7. Antisépticos y desinfectantes
8. Aparato digestivo: antiácidos, antiespasmódicos, hepatoprotectores, laxantes y probióticos.
9. Arsenicales y derivados arsenicales
10. Antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares
11. Quimioterapia antitumoral: antitumorales y citostáticos
12. Farmacología oftalmológica: colirios
13. Expectorantes y otros productos de acción pectoral
14. Farmacología del sistema endocrino metabólico: hormonas, vitaminas, antianémicos
15. Psiconeurofármacos
16. Sueros y vacunas
17. Medicamentos de uso veterinario
18. Otros productos con interés terapéutico

Conclusiones:

Los datos obtenidos nos llevan a formular las siguientes conclusiones:

- Entre el 1 de abril de 1939 y el 22 de julio de 1959 se presentaron, ante el Registro de la Propiedad Industrial, 105.664 expedientes; de ellos 2.311 (2.2%) están relacionados con la industria española del medicamento, la terapéutica y la clínica; de éstos 409 expedientes (17.7%) se corresponden con la fabricación de medicamentos *sensu stricto*.

- Durante el período analizado (abril de 1939 / julio de 1959) se presentaron a registro en torno a una veintena de patentes de medicamentos anuales; en los primeros años del franquismo (1939-1940) este número es significativamente menor, por el contrario, en 1941, se alcanza el máximo del periodo, 36 solicitudes. Este dato nos permite señalar el año de 1941 como el del inicio de la recuperación de la industria farmacéutica española.

- El Registro de la propiedad industrial no procedió, salvo excepción, a la concesión de patentes con anterioridad a 1942, ese año se dio el plácet a 41 expedientes de patentes relacionadas con la fabricación de medicamentos, el máximo anual en el periodo estudiado, lo que parece poner de manifiesto que, hasta entonces, la administración franquista no dispuso de protocolos adecuados para la valoración de este tipo de productos.

- Los fabricantes españoles de medicamentos, aprovechando las buenas condiciones legales de patentabilidad vigentes en los primeros años del franquismo, optaron, mayoritariamente, por el procedimiento de ‘patente de invención’. De las 409 patentes incluidas en el estudio, 313 (76,53%) lo fueron en este grupo, sólo 84 se presentaron como ‘patente de introducción’; los doce expedientes restantes (2,93%) fueron certificados de adición, que habría que sumar a los casos de invención nacional.

- Los intereses de las empresas farmacéuticas durante el período objeto de este estudio (abril 1939 / julio 1948) se centran, mayoritariamente, en los antibióticos (146 patentes / 35,70 %), particularmente en las sulfamidas; seguidos, más de lejos, por los medicamentos endocrino-metabólicos (hormonas, vitaminas y antianémicos) (50 expedientes / 12,22 %), los alcaloides (38 patentes / 9,29 %) y los sueros y vacunas (30 expedientes / 7,33%).

- De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, la industria farmacéutica del primer franquismo estaba polarizada en dos zonas geográficas: Cataluña, de donde salieron 223 peticiones de patente (54,52%) y Madrid, con una demanda de 127 patentes (31,05%); a gran distancia de estos polos se encuentra el País Vasco (17 patentes presentadas; 4,16%), Galicia (14 patentes, 3,42%), Valencia (7 patentes, 1,71%) y Andalucía (6 patentes, 1,47%), los quince expedientes de patentes restantes (3,67%) proceden de diferentes zonas de la geografía nacional, aunque es obligado destacar la media docena de patentes solicitadas por investigadores vinculados al laboratorio de farmacia militar sito en Burgos.

- Entre los laboratorios madrileños, el mayor número de solicitudes de patentes relativas a la fabricación de medicamentos corresponde a la *Fábrica de Productos Químicos y farmacéuticos Abelló*, con una docena de expedientes, seguida por el *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.*, once expedientes, y el *Instituto de Farmacología Española S.L. [IFE]* y *Antibióticos S.A.*, con siete patentes cada uno de ellos; el *Instituto Llorente* y los *Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada*, presentaron media docena y *Alter S.A.*, *Gayoso [HISMAR S.L.]* y *Emir Luis D'Asteck Callery*, media decena de expedientes.

- Once laboratorios ubicados en suelo catalán presentaron media decena, o más, de expedientes ante el Registro de la propiedad industrial: se trata de *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. [DROVYSA]* (catorce expedientes), *Dr. Andreu* (once expedientes), *Andrómaco* y *Dr. Esteve* (nueve expedientes), *Robert* (ocho expedientes), *Dr. Mangrané*

y *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas* (siete expedientes), *Miquel y Rius Garriga* (media docena de expedientes) y *Foret, PRIMMA y Unión Químico Farmacéutica [UQUIFA]* (cinco expedientes).

- Del resto del territorio sobresalen la *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos [FAES]*, ubicada en Lamiaco (Bilbao), con una docena de expedientes de patentes; el *Laboratorio Zeltia*, sito en Porriño (Pontevedra), cuyos representantes presentaron ocho expedientes de patentes; y un grupo de farmacéuticos militares, formado por Álvaro Zugaza Bilbao, José González Tánago y Joaquín Cacho y Cacho quienes presentaron, bien de forma individual o en colaboración, un total de seis solicitudes de patente, todas ellas en la década de 1940.

- De todos los expedientes de patentes revisados, solamente 13 (3,18%) fueron incoadas por mujeres, una docena de ellas, bien solas, en número de diez, o asociadas a solicitantes varones, las dos restantes. Sus intereses van desde los alcaloides, que atrajeron la atención de Anselma Sanz Calonge; a las sulfamidas sobre las que se interesó Coloma Giralt Domenech; los heparinoides y anticoagulantes, estudiados por Pilar Garriga Mas; antisépticos, sobre los que trabajaron Francisca Pi Figueras y María Jesús Martín Mendiluce; Mercedes Barraquer Moner se decantó por los medicamentos oftalmológicos; María Matarrodona Antúnez y María del Portal Panissé Ferrer trabajaron sobre sustancias antianémicas; los sueros y vacunas interesaron a Leocadia Rabassa Raab; María Mesado Estadellas patentó una fórmula para tratar los sabañones y Crisanta-Ángela Alonso Tejada preparó un extracto hidrolizado de caseína para ser administrado tanto por vía oral como parenteral; un caso aparte lo constituye la viuda de M. Brugarolas, de quien ni tan siquiera se hace explícito su nombre, se trata de Elisa Canals quien, en 1940, presentó un nuevo método de producción de aceite de ricino, fabricado en el *Laboratorio Quisana*, que fuera de su propiedad.

SUMMARY: SPANISH PATENTS ON MEDICINE MANUFACTURING PROCEDURES (1939 TO 1959). AN OVERVIEW OF THE HEALTH AND PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN SPAIN DURING THE AUTARKIC PERIOD

Introduction:

This study is part of a broader collaborative project, aiming to present a comprehensive review of Pharmaceutics during the Franco dictatorship, entitled "Useful science: basic and applied research in Pharmaceutics and Life Sciences during the Franco regime". This project is financed by the Spanish Ministry of Economy and Finance (Project: HAR-2013-42536-P).

Objectives:

Our aim is to analyse, using applications for patents registered in the historical archive of the Spanish Patent and Trademark Office (AHOEPM in Spanish) regarding the manufacturing procedures of medicines, which were submitted by researchers or Spanish companies during the years of the first stage of the Franco era.

Our time scope is restricted to the autarkic period of Franco's regime which, for our purposes, spans the time between the end of the Spanish Civil War on 1 April 1939 until 22 July 1959, when the decree-law 'Stabilisation programme for the internal and external economy' was passed. Our interest is focused on three specific areas:

1. Understanding the procedures for obtaining registered medicines in Spain, at the request of Spanish applicants, during the period between April 1939 and July 1959.
2. Evaluating and discussing the presence of Spanish industry, and the industrialists, in the application records of these products.
3. Analysing the innovations put forward to improve the patented products.

For our study, we have collected the information contained in the registration files of patents stored in the historical archive of the Spanish Patent and Trademark Office, reviewing each record individually. As a result, we have obtained the following data:

- Registration number.
- Title of the patent.
- Type of patent: invention, addition or introduction.
- Who applied for the patent (company and/or researcher).
- Registered address of the applicant.
- Date application was submitted.
- Date it was granted.
- Date of publication.
- Information of scientific interest, with a focus on the uses and therapeutic properties of the product presented; patenting procedure; pharmaceutical technology used or presented as an innovation; and routes or methods of application.
- Sources which support the applicants, as well as procedures prior to obtaining the product, provided that they are reflected in the patent.

Results:

On first analysis, among the 105,664 files submitted during the period under study, we were able to identify those which met the conditions of our study. This initial documentary analysis led to us selecting 2,311 files. We then started to create a record on each one of them, noting down the information described above. Such a high number of files meant that we had to focus our work strictly on the group of medicines.

Of the 2,311 files studied, we restricted our attention to those only connected to medicines, which resulted in a total of 409 files. We carried out a detailed study on each of them, set out in 18 areas depending on their therapeutic uses:

1. Alkaloids and other products of plant origin
2. Analgesics
3. Anaesthetics
4. Antibiotics
5. Anticoagulants, anti-haemorrhage medicines and plasma substitutes.
6. Antihistamines
7. Antiseptics and disinfectants
8. Digestive system: antacids, antispasmodics, hepato-protectors, laxatives and probiotics.
9. Arsenic and derivatives of arsenic
10. Antihypertensive medicines, diuretics and cardiovascular medicines
11. Anti-tumour chemotherapy: anti-tumour and cytostatics
12. Ophthalmic pharmacology: eye drops
13. Expectorants and other mucolytic agents
14. Pharmacology of the endocrine metabolic system: hormones, vitamins and anti-anaemia medicines
15. Neuropsychopharmacology
16. Serums and vaccines
17. Medicines for veterinary use
18. Other products of therapeutic significance

Conclusions:

The data we obtained led to the following conclusions being made:

- Between 1 April 1939 and 22 July 1959, 105,664 files were submitted to the Industrial Property Register. Of these, 2,311 (2.2%) are connected to the Spanish industry of medicine, therapeutics and clinical practice. Out of those, 409 files (17.7%) strictly correspond to the manufacture of medicines.

- During the period under review (April 1939/July 1959) around 20 patents a year were submitted to the Register. In the first years of the Franco regime (1939 and 1940), this number is significantly lower. On the other hand, in 1941, the maximum was reached for this period with 36 applications. This data highlights the year 1941 as the start of the recovery of the Spanish pharmaceutical industry.

- The Industrial Property Register did not, except in exceptional cases, grant patents before 1942. That year, it voted in favour of 41 patent applications related to the manufacture of medicines. This was the highest yearly amount in the period studied.

This seems to indicate that, until then, the Franco administration did not have appropriate protocols for evaluating this type of product.

- Spanish manufacturers of medicines, taking advantage of the favourable legal patentability conditions in force during the first years of the Franco regime, opted mainly for a 'patent of invention'. Of the 409 patents included in the study, 313 (76.53%) belong to this group. Only 84 were presented as a 'patents of introduction'. The 12 remaining applications (2.93%) were certified as of addition, which would have to be added to the cases of invention on a national level.

- The interests of the pharmaceutical companies during the period under review (April 1939/July 1948) centre mainly on antibiotics (146 patents, 35.70%), particularly in sulphonamides; followed at some distance by the endocrine metabolic medicines (hormones, vitamins and anti-anaemias) (50 applications, 12.22%), the alkaloids (38 patents, 9.29%) and serums and vaccines (30 applications, 7.33%).

- According to the results of our study, the pharmaceutical industry during the first stage of the Franco era was split into two main geographical areas: Catalonia, Where 223 patent requests were made (54.52%) and Madrid, with 127 patents requested (31.05%). Significantly less originated from the Basque Country (17 patents submitted, 4.16%), Galicia (14 patents, 3.42%), Valencia (seven patents, 1.71%) and Andalusia (six patents, 1.47%). The 15 remaining applications (3.67%) came from different areas of the country, although it is worth noting that half a dozen patents requested came from researchers connected to the military pharmaceutical laboratory located in Burgos.

- Among the laboratories in Madrid, the greater share of requests for patents regarding the manufacture of medicines corresponds to the *Fábrica de Productos Químicos y farmacéuticos Abelló*, with 12 applications, followed by the *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.*, 11 applications, and the *Instituto de Farmacología Española S.L. [IFE]* and *Antibióticos S.A.*, with seven patents each. The *Instituto Llorente* and the *Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada*, submitted six and *Alter S.A., Gayoso [HISMAR S.L.]* and *Emir Luis D'Asteck Callery*, five.

- 11 laboratories located in Catalonia presented half a dozen or more applications at the Industrial Property Registry: these are *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. [DROVISA]* (14 applications), *Dr. Andreu* (11 applications), *Andrómaco* and *Dr. Esteve* (nine applications), *Robert* (eight applications), *Dr. Mangrané* and *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas* (seven applications), *Miquel* and *Rius Garriga* (six applications) and *Foret*, *PRIMMA* and *Unión Químico Farmacéutica [UQUIFA]* (five applications).

- From the rest of the country, the following standout: *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos [FAES]*, located in Lamiaco (Bilbao), with 12 patent applications; the *Laboratorio Zeltia*, located in Porriño (Pontevedra), whose representatives submitted eight patent requests; and a group of military chemists, made up of Álvaro Zugaza Bilbao, José González Tánago and Joaquín Cacho y Cacho who presented, either individually or in collaboration, a total of six requests for a patent, all of those during the decade of the 1940s.

- Of all the revised patents applications, only 13 (3.18%) were initiated by women. Of these, 12 of them were either submitted alone (ten) or in collaboration with a male applicant (the remaining two). The interests range from alkaloids, which attracted the attention of Anselma Sanz Calonge; to sulphonamides which interested Coloma Giralt Domenech; heparinoids and anticoagulants, studied by Pilar Garriga Mas; antiseptics, which Francisca Pi Figueras and María Jesús Martín Mendiluce worked on; Mercedes Barraquer Moner opted for ophthalmologist medicines; María Matarrodona Antúnez and María del Portal Panissé Ferrer worked on anti-anaemia substances; serums and vaccines interested Leocadia Rabassa Raab; María Mesado Estadellas patented a formula for treating chilblains; and Crisanta-Ángela Alonso Tejada prepared a hydrolysed casein extract to be administered both orally and parenterally. A distinct case is that related to the widow of M. Brugarolas, who doesn't explicitly give her name. This is Elisa Canals who, in 1940, submitted a new method for producing castor oil, manufactured in the *Quisana Laboratory*, of her property.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Privados de mando y de moral, divididos y extenuados por los años de guerra, los contingentes del Ejército Popular se retiran de los frentes ante el acoso de las tropas del Ejército de Franco. En enero de 1939 cae Barcelona; Madrid se rinde el 28 de marzo de 1939. Los componentes del Consejo Nacional de Defensa del bando republicano, presidido en abril de 1939 por el general Miaja, trataron inútilmente de llegar a un acuerdo con el Ejército del general Franco, pero los intentos de negociar la capitulación fueron inútiles.

La ofensiva general, ordenada por Franco, se desencadena el 26 de marzo de 1939; las tropas republicanas dejan sus posiciones y, el 28 de marzo, el ejército franquista del centro penetra en Madrid, las calles se llenan de mujeres y niños, la pesadilla de la guerra se va desvaneciendo.

El 1 de abril de 1939, en Burgos y aquejado de una afección gripal², el general Franco firmaba el último parte de guerra; el hecho queda reflejado en la primera plana de toda la prensa nacional el 2 de abril de 1939, Domingo de Ramos:

“FRANCO, CAUDILLO VICTORIOSO

Parte oficial de guerra correspondiente al 1º de Abril de 1939, III Año triunfal.

En el día de hoy, cautivo y desarmado el ejército rojo, han alcanzado las tropas nacionales sus últimos objetivos.

LA GUERRA HA TERMINADO

Burgos, 1º de Abril de 1939

Año de la Victoria

Generalísimo Franco”³.

La guerra ha terminado, es tiempo de mirar hacia adelante, el pueblo español, destrozado material y moralmente por una pugna fratricida, estaba necesitado de una reconciliación que la radicalización de la guerra no permitió.

La población evacuada de las ciudades por los bombardeos vuelve a sus hogares, el fin de la guerra llena sus ojos de esperanza, la esperanza de olvidar el miedo, el dolor y el horror de la guerra; entre sus ajueres traen, junto a algunas ropas y algo de comida, su instinto de supervivencia y el empuje y la fuerza para reconstruir de nuevo la vida. Comienza la posguerra.

Poco a poco las ciudades irán recuperando el pulso, en 1939 España es un país de vencedores y vencidos, la guerra ha dejado al pueblo sumido en la miseria, la desmoralización y el hambre, es un país herido y dividido en dos⁴.

² WALKER, Joseph M. *Historia de España*. Madrid: Edimat libros, 1999 (cf. pág. 328).

³ Por ejemplo en *La Vanguardia*, 2/04/1939: 1.

⁴ PAYNE, Stanley G. *La España del Régimen (1939-1975)*. [*Historia de España*. 13. *La época de Franco*]. [Madrid]: Espasa, 1999.

Será en estos años, que arrancan con el ‘Año de la Victoria’, donde nos adentraremos para que, buceando a través de los expedientes conservados en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), podamos vislumbrar la situación de una incipiente industria farmacéutica nacional.

2. OBJETIVOS

Nuestro objetivo es el análisis, a través de los expedientes registrados en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), de las patentes que, sobre los medicamentos, fueron presentados por investigadores o empresas españolas durante los años del primer franquismo. Revisamos los expedientes relativos a los métodos de obtención, procedimientos químicos, industriales o biológicos relacionados con medicamentos, productos sanitarios, productos terapéuticos, material de cura, dietoterápicos, productos químicos, material de laboratorio -tanto clínico como farmacéutico-, así como las técnicas y procedimientos utilizados en ellos, las materias primas, maquinaria, aparataje e instrumentación necesaria para ejecutar los procedimientos químico-farmacéuticos, técnicos o clínicos y, en definitiva, el estudio de todas aquellas patentes que tuvieran relación con la industria del medicamento, la terapéutica y la clínica. Finalmente, ante el amplio número de patentes localizadas, nos limitamos al estudio de las relacionadas directamente con los medicamentos, dejando el resto para una ocasión posterior.

Nuestro ámbito temporal se restringe al período autárquico del Régimen franquista que, para nuestros efectos, abarca desde el final de la guerra civil, el 1 de abril de 1939, hasta el 22 de julio de 1959, fecha en que se promulga el decreto-ley en el que se hace público el ‘Plan de estabilización interna y externa de la economía’. Empezaremos a caminar por los días que supusieron el triste epílogo de la guerra, los meses del miedo, el hambre y las cartillas de racionamiento, e iremos avanzando hasta que, superado el período más duro del modelo autárquico, se vislumbre el intento de apertura y recuperación económica que constituyó el denominado periodo tecnocrático, con los ministros vinculados al *Opus Dei*: Laureano López Rodó, Alberto Ullastres y Mariano Navarro Rubio, para acabar nuestro periplo en julio de 1959, en el que, con el Plan Nacional de Estabilización, se irán superando las políticas autárquicas llevadas a cabo por el Régimen.

Nuestro interés se centra en tres aspectos concretos:

1º.- Conocer los procedimientos de obtención de medicamentos registrados en España, a requerimiento de solicitantes españoles, durante el periodo abril de 1939 a julio de 1959.

2º.- Valorar y examinar la presencia de la industria española –y de los industriales- en los expedientes de registros de estos productos.

3º.- Analizar las innovaciones presentadas para mejorar los productos patentados.

3. MÉTODO DE TRABAJO

La fuente utilizada para nuestro estudio son los expedientes de patentes conservados en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas durante

el periodo temporal comprendido entre el fin de la guerra, el 1 de abril de 1939, hasta el 22 de julio de 1959, año en el que, tras la promulgación del Plan de Estabilización presentado por el nuevo Gobierno, comienzan a establecerse los pilares que servirían de apoyo para dejar atrás los aires autárquicos de los que estaban impregnados los Gobiernos anteriores del general Franco, permitiendo un giro hacia la apertura económica preconizada por los nuevos ministros ‘tecnócratas’, que conducirá, durante la década siguiente, a un periodo de cierta prosperidad económica, conocido con el nombre de ‘boom’ económico español.

Para nuestro estudio hemos recogido la información aportada por los expedientes del registro de patentes conservados en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), haciendo una revisión individualizada de cada memoria, de las cuales hemos recogido los siguientes datos:

- Número del registro.
- Título de la patente.
- Tipo de patente: de invención, de adicción o de introducción.
- Solicitante de la patente (empresa y/o investigador) que la presentó.
- Domicilio social del solicitante.
- Fecha de presentación de la solicitud.
- Fecha de concesión.
- Fecha de publicación.
- Información de interés científico, incidiendo en las aplicaciones y propiedades terapéuticas del producto presentado, procedimientos de obtención, tecnología farmacéutica utilizada o presentada como innovación, vías o formas de aplicación.
- Fuentes en las que se apoya el solicitante, así como procedimientos previos de obtención del producto, siempre que venga reflejado en la patente.

Nuestro primer acercamiento nos llevó a localizar, entre los 105.664 expedientes presentados, entre el 1 de abril de 1939 y el 22 de julio de 1959, ante el Registro de la Propiedad Industrial, hoy conservados en la Oficina Española de Patentes y Marcas, aquellos que reunían las condiciones requeridas por nuestros intereses. Este primer barrido documental nos condujo a seleccionar 2.311 expedientes; sobre cada uno de ellos procedimos a elaborar las fichas con la información indicada en las líneas anteriores. Tan alto número de expedientes nos obligó a centrar nuestro trabajo de doctorado en el grupo de medicamentos *sensu stricto*.

Notas a una clasificación

De los 2.311 expedientes estudiados restringimos nuestro estudio a los estrictamente relacionados con los medicamentos, un total de 409 expedientes, sobre los que ofrecemos un estudio pormenorizado de cada uno de ellos, organizados en dieciocho bloques temáticos, en función de su actividad terapéutica:

1. Alcaloides y otros productos de origen vegetal
2. Analgésicos
3. Anestésicos
4. Antibióticos
5. Anticoagulantes, antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos.

6. Antihistamínicos
7. Antisépticos y desinfectantes
8. Aparato digestivo: antiácidos, antiespasmódicos, hepatoprotectores, laxantes y probióticos.
9. Arsenicales y derivados
10. Antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares
11. Quimioterapia antitumoral: antitumorales y citostáticos
12. Farmacología oftalmológica: colirios
13. Expectorantes y otros productos de acción pectoral
14. Farmacología del sistema endocrino metabólico: hormonas, vitaminas, antianémicos
15. Psiconeurofármacos
16. Sueros y vacunas
17. Medicamentos de uso veterinario
18. Otros productos con interés terapéutico

4. MARCO HISTÓRICO

Centraremos nuestro interés, en este apartado, no solo en revisar la evolución de los acontecimientos históricos acaecidos durante el periodo autárquico franquista en sentido estricto, sino también en mostrar la situación de los intelectuales, la universidad, la sanidad y la Farmacia, durante el período.

La etapa histórica que abarca desde el fin de la guerra civil, en abril de 1939, hasta finales de la década de los años 1950, es conocida como la ‘España de la posguerra’, la ‘España del Régimen’ o la ‘España de Franco’.

El franquismo abarca desde 1939, año en el que Franco al frente de sus tropas penetra en Madrid, último bastión republicano, y proclama su ‘Victoria’, hasta el año 1975 en el que, con la muerte del dictador, moriría también su Régimen. El franquismo, según Stanley Payne, no admite una definición única, puede afirmarse que la base de la estructura del régimen de Franco residió en la concentración de poder en su persona, en una tibia, cambiante y acomodaticia ideología política, que brotó de una clase ecléctica, cuya inspiración se movió entre el fascismo y la ideología católica, y en una capacidad, tremendamente hábil, para neutralizar a los distintos grupos políticos que apoyaron la sublevación⁵.

La autarquía franquista es una política basada en la autosuficiencia económica, que intenta bastarse con los propios recursos; surge bien por un continuismo, generado de la necesidad tras la triste situación de la posguerra, bien por la ensoñación utópica de Franco. Según la mayoría de los autores, este periodo autárquico abarca desde el final de la guerra civil, en abril de 1939, hasta el verano de 1959, concretamente hasta el 22 de julio de 1959, fecha de promulgación del decreto ley en el que se incluye un ‘Plan de Estabilización interna y externa de la economía’.

La presencia constante y permanente del Dictador a lo largo de casi cuatro décadas hace necesaria, para su mejor análisis, la división de la etapa franquista en

⁵ PAYNE, Stanley G. *La España del Régimen (1939-1975)*. [Historia de España. 13. La época de Franco]. [Madrid]: Espasa, 1999.

varios periodos. La periodización de franquismo depende del criterio aplicado por los distintos autores que lo han estudiado; para Elena Maza Zorrilla es posible marcar, desde un punto de vista cronológico, tres cortes significativos: “una primera etapa comprendida entre los rescoldos de la guerra y los años cincuenta, una segunda correspondiente a la mencionada década y una última fase desde 1960 a 1975, que contrapone los años dorados del régimen con su crisis y ocaso final”⁶; otros autores, como Glicerio Sánchez Recio⁷, definen un ‘primer franquismo’ para designar la etapa comprendida entre 1939 y 1959 y distinguirla del ‘tardofranquismo’ o últimos años del Régimen franquista, denominados como “el ocaso del régimen” por Stanley Payne⁸; este autor distingue dos periodos a los que denomina ‘Dictadura’ (1939-1959) y ‘Desarrollismo y decadencia’ (1959-1975).

Si las propuestas atienden a criterios basados en la ideología dominante, podemos considerar varias etapas:

- Periodo de dominio falangista: 1939-1945.
- Periodo democristiano (nacional-catolicismo): 1945-1956.
- Periodo tecnocrático: 1957-1975.

Nuestra propuesta de periodización tiene como fundamento una estructura cronológica donde, si bien se pueden solapar las ideologías dominantes, nos permite ofrecer una evolución del Régimen franquista; consideramos así:

- Un primer periodo, al que denominaremos ‘La autarquía franquista’, que transcurre desde el fin de la guerra, en abril de 1939, a lo largo de las décadas de los cuarenta y cincuenta, hasta 1959; en él, a su vez, distinguimos varias etapas:
 - ◆ El fin de la guerra. 1939.
 - ◆ Años cuarenta.
 - Etapa 1940–1945: marcada en su final por el desenlace de la II guerra mundial.
 - Etapa 1945–1951: desde el final de la contienda mundial hasta los incipientes acuerdos con Estados Unidos.
 - ◆ Años cincuenta, el denominado ‘decenio bisagra’, donde a su vez, distinguimos un par de etapas:
 - Etapa 1951 – 1956.
 - Etapa 1957 – 1959.
- Un segundo periodo: el ‘desarrollismo’.

Para tener una visión más completa, haremos una breve consideración histórica de carácter general.

El fin de la guerra. Nos detendremos, de un modo especial, en un corto periodo de tiempo, de particular significación, al que denominamos “El fin de la guerra” coincidente con los últimos meses del “Año de la Victoria”, una etapa de fuerte dominio falangista.

⁶ MAZA ZORRILLA, Elena. *La España de Franco (1939-1975)*. Madrid: Actas, 2002 (cf. pag. 30)

⁷ SÁNCHEZ RECIO, Glicerio (ed.) *El primer franquismo (1936-1959)* [Ayer, 33]. Madrid: Marcial Pons, 1999.

⁸ PAYNE, Stanley G. *La España del Régimen (1939-1975)*. [Historia de España. 13. La época de Franco]. [Madrid]: Espasa, 1999.

Creemos conveniente detenernos en esta corta etapa, que constituye el punto de partida de nuestro trabajo, primero por su transcendencia y, en segundo lugar, para que nos sirva para clarificar el panorama político y social en el que van a ir desarrollándose los acontecimientos en los años sucesivos.

La posguerra mal se puede explicar sin la guerra que acababa de finalizar. La sublevación militar de 1936 contra la II República supuso una bicefalia en el poder, con dos Estados, el republicano, legalmente constituido y el ‘Nuevo Estado’ del bando rebelde cuyo poder, basado en una dictadura militar, se adjudicó a una Junta de Defensa Nacional, instalada en Burgos y constituida exclusivamente por militares organizados por su graduación y antigüedad. La Junta de Defensa Nacional constituyó un Gobierno provisional (24-VII / 30-IX-1936) presidido por el más antiguo de los generales sublevados, Miguel Cabanellas Ferrer.

El Estado de Guerra fue declarado el 28 de julio y no fue suprimido hasta 1948. El 1 de octubre de 1936, el general Francisco Franco Bahamonde era proclamado ‘Generalísimo de los Ejércitos y Jefe del Estado’, constituyéndose acto seguido un Gobierno con el nombre de Junta Técnica del Estado (3-X-1936 / 30-I-1938) presidido, primero, por Fidel Dávila Arredondo y, posteriormente, por Francisco Gómez Jordana, integrado por miembros civiles y militares.

En 1937, un par de grupos políticos: Falange Española y la Comunión Tradicionalista, iniciaron una serie de maniobras que concluyeron en la formación de un partido único, legalizado mediante un Decreto de Unificación (19-IV-1937) por el que se creaba el partido ‘Falange Española Tradicionalista y de las Juntas de Ofensiva Nacional-Sindicalista’ (FET y de las JONS) que posteriormente pasaría a denominarse ‘Movimiento Nacional’, cuya jefatura se atribuía a Franco, el cual pasaba a adoptar el título de ‘Caudillo’, al tiempo que asumía, desde el 30 de enero de 1938 al 8 de junio de 1973, la presidencia de los sucesivos Gobiernos.

De esta forma, Francisco Franco Bahamonde ‘Generalísimo de los Ejércitos’ y ‘Jefe del Estado’, asumía todos los poderes frente a la legalidad de la República. Desde este momento, y hasta su muerte en 1975, Franco concentraría en sus manos un poder único y absoluto, tanto militar como político. Esta concentración de poder en unas solas manos se justificó mediante las leyes emitidas el 17 de abril de 1937⁹ y el 30 de enero de 1938¹⁰.

⁹ El 17 de abril de 1937 Franco, en plena guerra civil y desde Salamanca, anunció por radio el ‘Decreto de Unificación de FET y de la JONS’. Los restantes partidos políticos fueron suprimidos (BOE 20/04/1937). El artículo primero de este decreto establece: “Falange Española y Requetés, con sus actuales servicios y elementos, se integran, bajo Mi Jefatura, en una sola entidad política de carácter nacional que, de momento, se denominará Falange Española Tradicionalista y de las JONS”.

¹⁰ El 30 de enero de 1938 fue aprobada la ley de Administración Central del Estado mediante la cual se estructuran los Ministerios para la constitución del nuevo Gobierno. Se disponía en ella que, a partir de su promulgación, la Administración quedaría organizada en departamentos ministeriales, al frente de los cuales habría un ministro asistido de un subsecretario. La Presidencia del Gobierno quedaba vinculada al Jefe del Estado, y éste, con sus ministros, constituía el Gobierno de la Nación. Este mismo 30 de enero de 1938, el ‘Generalísimo’ nombra a su primer Gobierno en el que él mismo asume la presidencia, mientras que Francisco Gómez-Jordana -hasta entonces Presidente de la Junta Técnica del Estado- ocupa el cargo de Vicepresidente y Ministro de Asuntos Exteriores. Fidel Dávila, que seguía al mando del Ejército del Norte, es nombrado Ministro de Defensa; Severiano Martínez Anido, veterano

A pesar de que, por decreto de 30 de septiembre de 1936, Francisco Franco fue nombrado, Generalísimo de los Ejércitos y Jefe del Gobierno del Estado, en plena pugna civil, él fue más un militar que un político¹¹. Sin embargo, a lo largo de la guerra, fue acumulando un poder absoluto. Aunque marcó distancias con José Antonio Primo de Rivera, adoptó los 27 puntos de Falange Española, de manifiesta tendencia fascista, como su norma programática y supo subordinar a su mando el partido FET y de las JONS, constituido el 19 de abril de 1937, como ‘Caudillo del Movimiento’, consiguiendo utilizar a los falangistas para dotar al ‘Nuevo Estado’ de una base ideológica que funcionará como motor movilizador de masas y que constituyó el aparato de propaganda del nuevo Régimen.

Franco, siguiendo los modelos monopartidistas de Portugal, Alemania e Italia, formó su propio partido estatal que, al igual que el partido fascista italiano, era un partido oficial. El ‘Generalísimo’, en referencia a las denominaciones del ‘Duce’ o del ‘Führer’, era ahora denominado ‘Caudillo’.

El 30 de enero de 1938, el ‘Nuevo Estado’ promulga una ley tendente a organizar la administración central en Departamentos ministeriales subordinados al de Presidencia, vinculado directamente a Franco, máxima y absoluta autoridad que solo ha de responder ‘ante Dios y ante la Historia’. A lo largo de todo el periodo franquista, si incluimos la Junta Técnica del Estado gestada en los primeros momentos de la sublevación, se constituyeron un total de trece Gobiernos.

El primer Gobierno posterior a la Junta Técnica del Estado se nombra en 1938 y se mantendrá hasta el verano de 1939, acabada ya la guerra. El segundo Gobierno abarca desde el 8 de agosto de 1939 hasta mayo de 1941 y tiene a Serrano Suñer al frente del Ministerio de Gobernación¹²; en él mantienen claro dominio las fuerzas militares que, además de administrar la represión de la posguerra (control policial, tribunales militares, etapa de brutal depuración), va a dotar al Régimen de la imagen marcial que configurará su simbología.

La ideología del Régimen totalitario es conservadora, católica, nacionalista y autoritaria. Franco ostenta un dominio absoluto, una acumulación de poderes y funciones que, desde 1938, supone la concentración de todo el poder en su persona. Las fuerzas que colaboraron a la insurrección militar constituían una mezcla muy heterogénea, entre ellos había monárquicos, carlistas, falangistas, derecha primo-riverista y militares sin clara definición política¹³. Franco tuvo la capacidad de neutralizar los distintos grupos que apoyaron la sublevación para convertirlos en ‘familias políticas’ cuya mezcla contribuiría a diluir el protagonismo de las diferentes ideologías en beneficio propio. Franco, aglutinador de todas ellas, conseguiría que el mestizaje y la fusión resultante neutralizaran el liderazgo de unas fuerzas sobre otras.

militar, ocupa la Cartera de Orden Público; el personaje más destacado del gabinete será Ramón Serrano Suñer, Ministro de Gobernación y ‘cuñadísimo’ de Franco (cf. ARÓSTEGUI, Julio. *La Guerra Civil española*. Madrid: Historia-16, 1997).

¹¹ PAYNE, Stanley G. *La España del Régimen (1939-1975)*. [Historia de España. 13. La época de Franco]. [Madrid]: Espasa, 1999.

¹² “Nuevo Gobierno constituido”. *La Vanguardia*, 11/08/1939: 1.

¹³ ARÓSTEGUI, Julio. *La Guerra Civil*. Madrid: Historia-16, 1985.

La base o soporte del régimen franquista reside en la concentración del poder en la persona de Francisco Franco, la permanencia de este régimen a lo largo de casi cuatro décadas se explica en parte por su extraordinaria capacidad acomodaticia al paso del tiempo en una etapa en la que se anula todo intento de ideología y proyecto político discrepante y se potencia el trato personal, las prácticas clientelares y una red de influencias jerarquizadas en grados de lealtad política al 'Caudillo'¹⁴.

Una vez finalizada la guerra, el bando rebelde basará su legitimidad en la victoria militar. El 20 de mayo de 1939 se celebra un *Te Deum* en las Salesas de Madrid¹⁵, en honor a Franco, seguido de un solemne desfile en el que se le impone la Cruz laureada de San Fernando, máxima distinción del Ejército español. Son los fastos de una victoria aclamada por las potencias del Eje Roma - Berlín - Tokio y el Papado. Pocos días antes, el 9 de mayo de 1939¹⁶, España se había retirado de la Sociedad de Naciones, siguiendo el ejemplo alemán e italiano, cuyas bajas fueron cursadas en 1933 y 1937 respectivamente.

España sale de la guerra civil diezmada y dividida en dos, la purga intelectual y cultural subsiguiente evidencia que no interesa la reconciliación. La etapa de la posguerra constituye un periodo dramático y represor en lo social y muy duro en lo económico. La represión de la posguerra fue implacable.

La ley de responsabilidades políticas de 9 de febrero de 1939 tiene como finalidad perseguir todo disenso o 'pasividad grave' para con la causa franquista; el resultado es una larga lista de inculpadados y una compleja casuística penal. El decreto de 25 de agosto de 1939 reserva un 80% de los puestos estatales para los veteranos del 'Ejército Nacional', civiles con 'historial sacrificado' y familiares de las víctimas del 'terror rojo', lo cual anula cualquier atisbo de esperanza para los vencidos.

Los apoyos de Alemania¹⁷, Portugal e Italia durante el conflicto contribuyeron a la 'fascistización' del régimen, aspecto incrementado en la primera etapa del franquismo y reforzado por las buenas perspectivas de los países del Eje, muy lejos de sospechar la derrota sufrida posteriormente en el conflicto mundial.

La década de los cuarenta, I (1939–1945). El mensaje de fin de año 1939, con que Francisco Franco se dirige a los españoles, define el carácter autárquico del 'Nuevo Estado':

"España ofrece tierras magníficas para ser regadas, montes para su repoblación, cantidad de materias primas transformables y brazos con exceso para el trabajo, tengo la satisfacción de anunciaros que España posee en sus yacimientos oro en cantidades enormes, muy superiores a aquella de que los

¹⁴ MAZA ZORRILLA, Elena *La España de Franco (1939-1975)*. Madrid: Actas, 2002 (cf. pag.11).

¹⁵ "Aclamación al Caudillo e imposición a S.E. el Generalísimo de la Gran Cruz Laureada de San Fernando)". *La Vanguardia*, [20/05/1939: 1].

¹⁶ De este hecho se hace eco *La Vanguardia* [9/05/1939: 1], al publicar el telegrama por el que el Ministro de Asuntos Exteriores, Francisco Gómez-Jordana, comunica, en nombre del Gobierno español, la decisión de retirarse de la Sociedad de Naciones.

¹⁷ "Donativos alemanes de víveres y medicamentos". *La Vanguardia*, [11/05/1939: 8].

rojos, en combinación con el extranjero, nos despojaron, lo que nos presenta un porvenir lleno de agradables presagios”¹⁸.

El mensaje, un sueño de autosuficiencia de Franco, quien consideraba que España poseía los suficientes recursos como para autoabastecerse¹⁹, contrasta con una realidad en la que los españoles han de convivir, con unas condiciones económicas y sociales muy duras, donde el desempleo y la pobreza conducen al estancamiento y al aislamiento.

Redundando en esta línea, se encuentra el artículo firmado por Jaime Lay, ‘España hacia la Autarquía’ en la primera página de *La Vanguardia* de la edición del día 1 de julio de 1939: “La nación trataba de bastarse a sí misma con un régimen de economía interior que hubiera conseguido un gigantesco avance en el camino de la autarquía...” La última parte del artículo es especialmente interesante:

“España posee una gran producción agrícola y abundantes tesoros naturales. Su economía es sana y sólida. Falta muy poco para que el país pueda alimentarse por completo bastándose a sí mismo (...) No cabe duda de que es un país bien dotado para la autarquía...”²⁰

A los cinco meses de acabar la guerra civil española comienza la segunda guerra mundial²¹, esto repercutió de una manera notable, y de un modo negativo, para la recuperación económica del país ya que, además de reducirse la ayuda de Alemania e Italia, era prácticamente imposible la adquisición de materiales industriales y bienes de consumo. Esto hizo que se disparase la inflación y se endurecieran las condiciones de vida de los españoles; surge el mercado negro, el ‘estraperlo’, las cartillas de racionamiento y disminuye la esperanza de una pronta recuperación económica.

En medio de estas circunstancias adversas, el Estado orienta su mirada hacia un modelo económico que promueva la autosuficiencia frente al exterior, un modelo de política autárquica e intervencionista derivado de la mentalidad económica de Franco así como de las circunstancias adversas del momento.

Si bien el Gobierno español era favorable a las potencias del Eje, no tuvo reparo en proclamar su neutralidad frente al conflicto mundial, dada la triste situación de penuria que mantenía España tras la guerra civil. Neutralidad que no consiguieron modificar ni Hitler ni Mussolini en las entrevistas que mantuvieron con Franco, en Hendaya, octubre de 1940, y en Bordighera, febrero de 1941, respectivamente. No obstante, cuando Alemania declaró la guerra a la Unión Soviética (junio de 1941), se formó en Madrid la ‘División Azul’ que marchó como tropa voluntaria, integrada en la

¹⁸ MAZA ZORRILLA, Elena *La España de Franco (1939-1975)*. Madrid: Actas, 2002 (cf. pág. 59).

¹⁹ RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl. “La industria farmacéutica española durante la autarquía. Estudio cuantitativo de los laboratorios registrados por la Organización Sindical”. En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.) *La tutela imperfecta: Biología y Farmacia en la España del primer franquismo*: 143-188. Madrid: CSIC, 2013.

²⁰ LAY, Jaime. “España se dirige hacia la autarquía”. *La Vanguardia*, [1/07/1939: 1].

²¹ En *La Vanguardia Española*, se refleja la tensión internacional que provocó la invasión de Polonia por las tropas alemanas (“Movilización general en Polonia”. *La Vanguardia*, 31/08/1939: 2) y el día 1 de septiembre, se constata el rechazo de Polonia a negociar con Alemania y la movilización total de la Flota Británica (*La Vanguardia*, 01/09/1939: 2).

Wehrmacht, al frente ruso. En 1942 la guerra mundial experimentó un giro claramente favorable a los aliados, con lo que el régimen franquista trató de adaptarse a las nuevas circunstancias: apartarse de las tesis fascistas, retirada de la División Azul y mantenimiento de la neutralidad española.

El primer franquismo va a constituir la etapa más feroz de la posguerra, todos los sectores económicos van a conocer los efectos de la autarquía, en el terreno agrícola se crea, en 1939, el Instituto Nacional de Colonización; surgen, también en 1939, las leyes de protección y fomento de la Industria nacional y la de ordenación y defensa de la industria nacional²², son normas proteccionistas, con una fuerte intervención estatal. Como culminación de esta política autárquica se crea, en 1941, el Instituto Nacional de Industria (INI), con el objetivo de impulsar, controlar y financiar nuestras industrias; su primer presidente es Juan Antonio Suances, oficial de marina y amigo personal de Franco, que permanecerá en el cargo durante más de 20 años.

De esta etapa de posguerra, data el tristemente célebre régimen de racionamiento; el 17 de mayo de 1939 el *Boletín Oficial del Estado* anuncia: “se establece el régimen de racionamiento en todo el territorio nacional para los productos alimenticios que se designen por este Ministerio”²³. Primero se fijarán ‘raciones tipo’ para hombres, mujeres y niños y se entregarían dos cartillas de racionamiento por familia, una para carnes y otra para el resto de comestibles, las cartillas individuales no comienzan a repartirse hasta 1943. Todo esto contribuye al auge del ‘mercado negro’ y del ‘estraperlo’.

La década de los cuarenta, II (1945–1951). A partir de 1945, la etapa que media desde el final de la II guerra mundial hasta 1951, año en el que se producirán los primeros conatos de acuerdos con Estados Unidos, se caracterizará por el intervencionismo del Estado en el sector primario y secundario, con un fuerte sentido proteccionista de los productos nacionales frente al exterior. El aislamiento del país se pone de manifiesto con la exclusión de España del ‘Plan Marshall’; solamente Argentina, tras el acuerdo comercial de 1946, apoyó a Franco, su ayuda, aunque limitada, colaboró, en no poca cuantía, a solventar el hambre de muchos españoles.

La II guerra mundial finalizó en 1945 sin que España hubiera entrado en ella. La conveniencia de apartarse de los pilares fascistas, representados en España por la Falange, hace virar la mirada del ‘Nuevo Estado’ hacia otro de sus grandes apoyos: la Iglesia.

²² La ley de protección y fomento de la industria nacional (BOE 24/10/1939) otorgaba una amplia gama de incentivos, deducciones de impuestos y licencias especiales. La subsiguiente ley de ordenación y defensa de la industria nacional (BOE 24/11/1939) especificaba qué industrias eran merecedoras de ayudas especiales, estuvo vigente durante 20 años. La culminación de esta política fue la creación, en 1941, del Instituto Nacional de Industria (INI), un ‘holding’ estatal cuyo objetivo era estimular la industrialización, su modelo era el *Istituto per la Ricostruzione Industriale* (IRI) italiano. En su fase inicial, el INI prestó especial atención a los astilleros, a la producción de acero y de productos químicos, y a la fabricación de coches, camiones y aviones; su primer presidente fue el oficial de la marina Juan Antonio Suances, amigo de la infancia de Franco e hijo de uno de sus jefes de estudio en El Ferrol. Suances estaría al mando del INI durante más de veinte años (cf. PAYNE, Stanley G. *El régimen de Franco: El comienzo de la autarquía*. Madrid: Alianza Editorial, 1987 -pág. 265-).

²³ Orden ministerial de 14/05/1939 por la que se establece el régimen de racionamiento para todo el territorio nacional. (BOE 17/05/1939). Una referencia a ella en *La Vanguardia*, 18/05/1939: 5.

El Vaticano manifestó su apoyo al régimen de Franco con la ratificación del Tratado de amistad firmado por el recién nombrado Papa, Pío XII, y José Serrano Suñer, en junio de 1939. Después de la terrible etapa anticlerical republicana, no es de extrañar que el catolicismo español se comprometiera con la causa de los sublevados, a la que clasificaron como una ‘cruzada’. De este modo, el ‘Nuevo Estado’ apoyó sistemáticamente la religiosidad pública, la educación católica, el crucifijo en las aulas, las listas de caídos en la contienda civil en las puertas de las iglesias, etc., llegando a convertirse en ‘el más católico del mundo’; la simbiosis entre la Iglesia y el Estado se concreta en la imagen del ‘Caudillo’ entrando bajo palio a los templos junto al ‘Santísimo’ y las altas dignidades eclesiásticas.

De este modo, el triunfo de los franquistas constituyó también el triunfo del catolicismo, con un renacer religioso, casi fundamentalista, sin parangón en cualquier otro país occidental del siglo XX y que dio lugar al denominado Nacional-Catolicismo español.

Con la derrota del Eje, Franco tuvo que desplazar las estrechas relaciones que había venido manteniendo con Alemania e Italia hacia una neutralidad más genuina. Como dictador militar, Franco proyectaba una imagen fascista, su Gobierno fue considerado como el último régimen fascista de Europa, fue por ello que en los primeros años de la posguerra mundial, el régimen franquista se vio condenado y aislado. En la Conferencia de Potsdam (07/08/1945) se decretó el aislamiento internacional del régimen franquista y, al año siguiente, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) recomendaba a sus miembros la retirada de sus embajadores; solamente quedaron en Madrid las delegaciones diplomáticas del Vaticano, Suiza, Portugal, Argentina e Irlanda.

Para paliar la depresión económica y proseguir la reconstrucción del país, el Gobierno recurrió a la autarquía y el intervencionismo, mediante un modelo económico de autosuficiencia frente al exterior; un modelo que condujo a la pobreza, el desempleo y el estancamiento. Europa se fue recuperando de la crisis bélica gracias a la ayuda del ‘Plan Marshall’ gestionado por los Estados Unidos de Norteamérica en 1948, y del que fue privada España por el aislamiento a que estuvo sometida.

El decenio bisagra: los años cincuenta, I (1951-1956). Los años de la década de los cincuenta van a constituir un periodo de transición, en el que las medidas intervencionistas se irán flexibilizando hacia una economía más aperturista. Superados los años más duros del modelo autárquico, los que median entre 1951 a 1956 son considerados un periodo encaminado a la recuperación económica. La denominada ‘guerra fría’ entre los bloques estadounidense y soviético, propició el cambio de táctica de las potencias occidentales, facilitando el fin del aislamiento exterior.

La economía española comienza, poco a poco, a recuperarse: en 1952 desaparece la cartilla de racionamiento²⁴; y los acuerdos con los Estados Unidos de Norteamérica, firmados en 1953, posibilitan ayudas en forma de créditos, que irán en la dirección adecuada hacia la salida de la crisis.

Con Rafael Cavestany al frente del Ministerio de Agricultura comienza la denominada ‘etapa dorada de la agricultura’. Es de señalar la importancia del fenómeno

²⁴ Sesión inaugural de la cuarta legislatura de las Cortes: 16 de mayo de 1952. Anuncio realizado por Francisco Franco en su discurso inaugural de la legislatura (*La Vanguardia*, 17/05/1952: 3-4).

sociológico del turismo que, junto con la emigración, contribuirá a aumentar el ingreso de divisas, lo cual provocará un jugoso incremento en las arcas del Régimen.

El decenio bisagra: los años cincuenta, II (1957-1959). En 1957, el cambio de Gobierno va a suponer un giro en la política económica con la entrada de tecnócratas vinculados al *Opus Dei*, entre otros: Laureano López Rodó, Alberto Ullastres y Mariano Navarro Rubio. A partir de entonces se ponen en marcha una serie de medidas que van a desembocar, en 1959, en el Plan de estabilización y liberalización, aprobado por decreto-ley de 21 de julio; de él surgirá una nueva ordenación económica que culminará en el desarrollismo de los años sesenta.

El desarrollismo. Durante la década de los años sesenta se produce un movimiento aperturista que va a provocar una serie de transformaciones, gracias a políticos del propio Régimen que intentarán articular un proceso de reforma interna a partir de las propias leyes fundamentales. Se va a procurar dotar al Régimen de una imagen menos totalitaria, para lo cual Franco reorganizó su Gobierno introduciendo políticos tecnócratas y reformistas como Manuel Fraga Iribarne, que contribuirán a dar un nuevo aire a la política de Franco.

Es en 1962 cuando Franco nombra, por primera vez, un Vicepresidente de Gobierno, el general Agustín Muñoz Grandes, que junto con el nuevo equipo consiguen poner en marcha una política de crecimiento económico de la que formarán parte los planes de desarrollo, emprendidos por este Gabinete con el I Plan de Desarrollo Económico y Social, y que tendrán continuidad con el II y III Planes de Desarrollo.

Todo esto, junto al mucho esfuerzo realizado por parte de los españoles: mano de obra barata, pluriempleo y una fuerte emigración de los trabajadores, así como el crecimiento del turismo, contribuyeron de un modo decisivo al llamado 'milagro español'; se superaban así los planteamientos autárquicos y se apostaba por el desarrollismo de una manera clara.

Panorama intelectual y científico de la posguerra

Al igual que el resto de las actividades, al terminar la guerra civil, el sistema científico y académico español se encontraba desmoronado²⁵. Durante el franquismo, las redes de influencias y de poder impregnaron de tal modo el mundo académico y científico que la voz de las universidades sólo se oiría si se prestaba a legitimar la ideología del régimen, cualquier otra nota discordante con este pensamiento sería acallada tras las tremendas depuraciones de profesores, científicos y profesionales.

Atrás quedaba el espíritu liberal que animó, entre otras, a la Institución Libre de Enseñanza o a la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas. A los intelectuales de este periodo no les quedó más remedio que abrazar y apoyar la ideología del Régimen o someterse a un exilio interior que se sumaba al triste y manifiesto exilio exterior. Elías Díaz lo define con exactitud:

“El panorama intelectual y literario no era alentador. Todo estaba politizado. Se hizo depuración de las Universidades, Institutos y Escuelas, lo

²⁵ MARÍAS, Julián. *Una vida presente. Memorias. I (1914-19651)*. Madrid: Páginas de Espuma, 2008 (cf. págs. 215-216).

mismo que de los demás cuerpos (...) lo que contaba era la 'adhesión al régimen', que había que probar documentalmente, para aspirar a las cátedras"²⁶.

Poco tiempo después del nacimiento de Falange Española Tradicionalista (FET), el 29 de octubre de 1933, tras el discurso de José Antonio Primo de Rivera en el madrileño teatro de la Comedia de Madrid, nacerá el Sindicato Español Universitario (SEU); el 21 de noviembre de 1933 Manuel Valdés, vicesecretario de servicios de FET y primer jefe del SEU, presenta los estatutos del SEU en la Dirección General de Seguridad; aunque inicialmente rechazados, serán aprobados el 28 de febrero de 1934, tras una reforma.

El Sindicato Español Universitario (SEU) nace en plena República. En 1933, la universidad española ya contaba con dos organizaciones universitarias fuertemente arraigadas: los católicos moderados de la Federación de Estudiantes Católicos (FEC) y la Federación Universitaria Escolar (FUE), democrática, progresista y de signo republicano; en oposición a ésta surge el SEU, según el modelo fascista italiano²⁷, del que recibirá financiación, a imagen de Falange Española y con su misma ideología.

Tras la unificación por decreto de FET y de las JONS en 1937²⁸, el Gobierno de Burgos aprobará, ese mismo año, unos nuevos estatutos del SEU²⁹. Los fines con los que se aprueban estos estatutos eran exaltar la intelectualidad profesional dentro de un sentido profundamente católico y nacionalista, constituyéndose como un sindicato único y obligatorio.

Al acabar la guerra civil, en 1939, el SEU se convertirá en la única organización estudiantil permitida³⁰. El régimen franquista controlará la universidad a través del SEU³¹. La ley de ordenación universitaria de 1943 confirmará la obligatoriedad de sindicarse en el SEU de todos los estudiantes universitarios³².

²⁶ DÍAZ, Elías. *Pensamiento español en la era de Franco 1939-1975*. Barcelona: Tecnos, 1992.

²⁷ El SEU surge a imitación de las organizaciones *Gruppi Universitari Fascisti* (GUF) italiana y de la 'Liga Nacionalsocialista de Estudiantes alemanes' de la Alemania nazi.

²⁸ Decreto de unificación de FET y de las JONS, de 19/04/1937 (BOE 20/04/1937).

²⁹ El 21 de noviembre de 1937 se aprueban y se publican estos nuevos Estatutos (BOE 23/11/1937).

³⁰ El franquismo resolvió, por decreto de 23 de septiembre de 1939, que el SEU fuera la única organización estudiantil legal, disolviendo todas las demás, "integrando en el Sindicato Español Universitario las asociaciones escolares tradicionalistas y las que pertenecían a la Confederación de Estudiantes Católicos" (*La Vanguardia*, 24/09/1939: 1).

³¹ Los símbolos del franquismo ocuparán las aulas y claustros de la Universidad, la figura del general Franco estará presente en las aulas donde una foto suya, junto con la de José Antonio y/o el yugo y las flechas -emblema de Falange-, y el crucifijo presidirán todas las aulas.

³² Sobre el SEU, cf. RUIZ CARNICER, Miguel Ángel. *El Sindicato Español Universitario (SEU), 1939-1965: la socialización política de la juventud universitaria en el franquismo*. Madrid: Siglo XXI, 1996; JATO, David. *La rebelión de los estudiantes, apuntes para una historia del alegre SEU*. Madrid: CIES, 1953.

La Farmacia en el contexto del franquismo autárquico

La Ley de Bases de Sanidad de 1944 sienta la estructura sobre la que habría de cimentarse la industria del medicamento en la España autárquica; en ella se define la ‘especialidad farmacéutica’ como “aquella que tiene composición conocida, denominación especial, va dispuesta en un envase uniforme y precintado para la venta al público y ha sido inscrita en el registro correspondiente a solicitud de un propietario que debe estar autorizado para su preparación y venta”³³; definición que se repite en el decreto de 1963 por el que se regulan los laboratorios de medicamentos de fabricación industrial y el registro, distribución y publicidad de éstos³⁴.

Unos años antes, mediante decreto de 24 de enero de 1941, se limita el establecimiento de nuevas oficinas de farmacia en función de las distancias y del número de habitantes. La Ley de Bases de Sanidad reafirma la exigencia de que sólo los farmacéuticos pueden ser los propietarios de una oficina de farmacia, renueva las limitaciones de distancias y población para permitir la apertura de nuevas oficinas de farmacia.

Los estudios de Farmacia. Tras el penoso episodio de la guerra civil, inmersa en la posguerra y aislada de una Europa que se abocaba a la trágica Segunda Guerra Mundial, la Farmacia atraviesa un momento especialmente duro de la historia de España.

En Madrid, la Ciudad Universitaria, destrozada, fue un testigo mudo del horror de las bombas en uno de los episodios más significativos de la guerra. Su destrucción detuvo su proceso de construcción, que se había comenzado en la década anterior, esto hizo que la Universidad Central volviera a la antigua sede de la calle de San Bernardo, hasta que se emprendieran y terminaran las obras de su reconstrucción. Los de Farmacia se siguieron impartiendo en el caserón de la calle de la Farmacia, que le era propio.

Los estudios universitarios pudieron ser cursados en las Universidades existentes antes de la guerra civil, doce en total. Los de Farmacia quedan reducidos a las cuatro universidades en las que, hasta entonces, se impartían: Madrid, Barcelona, Granada y Santiago de Compostela.

En ese momento, los estudios de Farmacia tienen una estructura que emana de 1886, cuando el Ministro de Fomento, Eugenio Montero de los Ríos, los estructuró en un curso preparatorio, cuatro de licenciatura y los posteriores estudios de doctorado³⁵. Este plan de estudios permanece vigente, con dos modificaciones, hasta el momento histórico que nos ocupa: la primera se producirá en 1900, tras la creación del Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes, Antonio García Alix incluyó en la licenciatura las asignaturas de Química biológica y Microbiología, que se cursaban para obtener el grado de doctor, por lo que solo se impartían en la Facultad de Farmacia de Madrid, ya que la

³³ Ley de Bases de 25/11/1944 de organización de la sanidad (BOE 26/11/1944). Cf. la base 16 sobre servicios farmacéuticos.

³⁴ Decreto de 10/08/1963, por el que se regulan los laboratorios de medicamentos de fabricación industrial y el registro, distribución y publicidad de los mismos (BOE 07/10/1963). La definición entonces aceptada de ‘especialidad farmacéutica’ en el capítulo I, artículo cuatro.

³⁵ Real decreto de 24/09/1886 (*Gaceta de Madrid*, 25/09/1886).

Universidad Central era la única que ofrecía los cursos de doctorado. La otra modificación se produce con el plan parcial de 1928, a través de un real-decreto-ley sobre reforma universitaria³⁶ por el que se introducen algunas asignaturas, pero manteniéndose la estructura que proponía el plan de 1886 para la obtención del título de Licenciado en Farmacia.

En su esencia, el plan de estudios de 1886 se mantuvo hasta que se promulgó el plan de 1944, que sí supuso una reforma importante en los estudios universitarios de Farmacia³⁷; con él se modernizaron unas enseñanzas que habían quedado desfasadas con respecto al ejercicio de la profesión y al desarrollo de la industria farmacéutica, cada vez más importante en Europa y en Estados Unidos. Con el plan de 1944 se suprimió el curso preparatorio en la Facultad de Ciencias y, en su lugar, se añadió un curso adicional debido al aumento del número de asignaturas que habían de cursarse³⁸. Una de las reformas más importantes fue la implantación de los estudios de doctorado en las facultades de Barcelona, Granada y Santiago, que eran, junto a la de Madrid, las cuatro facultades donde se podían cursar los estudios de Farmacia. Para los estudios de doctorado tendrían que cursarse cuatro cursos de especialización, y posteriormente redactarse una tesis doctoral, la cual debería ser defendida en Madrid, ante un tribunal compuesto por cinco catedráticos.

El decreto por el que se reorganizaba, en 1944, las enseñanzas de Farmacia, constaba de once capítulos en los que se desarrollaba la estructura de los estudios, las asignaturas (se incluían la formación religiosa y la formación política como asignaturas obligatorias³⁹) y la misión y funciones de la Facultad de Farmacia; establecía doce cátedras numerarias para cada Facultad de Farmacia; erigió como patrona a la Inmaculada Concepción, y estableció el morado como el color que distinguiese a los licenciados en esta disciplina. Instaura un examen de ingreso para acceder a los estudios de esta Licenciatura y, una vez superado, se exigía al alumno prestar juramento de fiel servicio y vocación universitaria ante un tribunal, como requisito previo para la obtención de un libro escolar donde se consignarían todas las incidencias de su futura vida académica.

En 1953 surge un nuevo plan de estudios que poco variaba frente al de 1944. La reforma más importante fue la restauración del curso preparatorio en la Facultad de Ciencias, que el anterior plan había eliminado. Las enseñanzas del periodo de licenciatura se mantienen en seis cursos, el primero preparatorio y selectivo. Este plan de 1953 se mantendrá hasta la reforma de 1965, en que se acortan, de nuevo, los estudios de Farmacia, quedando estructurados en cinco cursos, en él se introduce -por primera vez- el concepto de asignaturas optativas, ya que a partir de cuarto curso se podrían elegir entre dos opciones o 'ramas': una con una tendencia preferentemente química y la otra con un perfil más naturalista. Con posterioridad, se aprobarían nuevos planes y modificaciones a los estudios de Farmacia, con el propósito de adaptarlos a los

³⁶ Real decreto-ley sobre reforma universitaria de 19/05/1928 (*Gaceta de Madrid*, 21/05/1928)

³⁷ Decreto de 07/07/1944 (BOE 04/08/1944).

³⁸ SANTIAGO SANMARTÍN MÍGUEZ, José María. *De Pharmaceutica Scientia: 150 años de la Facultad de Farmacia (1857-2007)*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago, 2007.

³⁹ La ley de ordenación universitaria promulgada en 1943 (BOE 31/07/1943), establecía la acomodación de la enseñanza superior a la moral católica y a los principios del Movimiento.

nuevos tiempos y a las nuevas demandas que la sociedad, la industria y la profesión irían planteando; pero estas etapas quedan fuera del marco histórico objeto de nuestro estudio.

Regulación de los servicios de las oficinas de farmacia. Tras el punto y aparte que supuso la contienda civil en España, nos encontramos con una situación, por lo que a la regulación de los servicios de oficinas de farmacia se refiere, continuista y basada en legislaciones decimonónicas: la Ley de Sanidad de 1855⁴⁰, las Ordenanzas de Farmacia de 1860 y la Instrucción General de sanidad de 1904⁴¹.

La Ley de Sanidad de 1855, en el capítulo XIV, el relativo a la “expedición de medicamentos”, establece que “solo los farmacéuticos autorizados con arreglo a las leyes podrán expender en sus boticas medicamentos simples ó compuestos, no pudiendo hacerlo sin receta de facultativo, de aquellos que por su naturaleza lo exijan”; en el mismo capítulo se prohíbe la venta de todo remedio secreto.

Las Ordenanzas de 1860 mantenían que solo los farmacéuticos con título legal podían elaborar y dispensar medicamentos y que la profesión se ejercía estableciendo una botica, adquiriendo una ya establecida o actuando de regente, en caso de fallecimiento del titular. Para abrir una botica se debía realizar una solicitud al alcalde del municipio, en la que constara el plano del local y la lista de medicamentos y aparatos obligatorios según un Petitorio. El alcalde enviaba el expediente al Subdelegado de Farmacia del Distrito y, si la visita de inspección era favorable, se autorizaba la apertura, sin limitaciones de población y distancia⁴².

En el Real Decreto de Instrucción General de Sanidad de 1904, dentro del título III, el dedicado a las profesiones sanitarias, se redunda en la idea de que antes de abrir al público una farmacia, son necesarios la visita y el informe de los subdelegados; como novedad se establece que, en cada municipio de más de 2.000 habitantes, habrá por lo menos una farmacia, añadiendo que si, por falta de recursos o por otros motivos, no pudiera conseguirse en cada término municipal una oficina de farmacia, se agruparán y concertarán los pueblos limítrofes.

La situación de la actividad farmacéutica en el comienzo de la posguerra se corresponde, de un modo continuista, con una profesión sanitaria a la que incumbía el monopolio de la dispensación de medicamentos, en un régimen de libertad de establecimiento, tras un control administrativo por medio de autorizaciones e inspecciones.

Esta circunstancia cambiará en los primeros años del franquismo; se ocupará de ello el decreto de 24 de enero de 1941 (BOE 24/01/1941), que se iniciaba con un significativo párrafo: “Reiteradamente las entidades farmacéuticas han venido solicitando de los Poderes públicos y desde hace muchos años la reglamentación del establecimiento de nuevas farmacias o la limitación de las mismas”. La Ley de Bases de

⁴⁰ Ley de 28/11/1855, sobre el Servicio general de Sanidad (*Gaceta de Madrid*, 07/12/1855)

⁴¹ Real decreto de 12/01/1904 aprobando, con carácter definitivo, la Instrucción General de Sanidad Pública (*Gaceta de Madrid*, 22-23/01/1904).

⁴² ESTEVA DE SAGRERA, Juan. *Historia de la Farmacia: los medicamentos, la riqueza y el bienestar*. Barcelona: Ed Masson, 2004.

Sanidad Nacional consolidaría el decreto de 1941 al regular y limitar en el territorio nacional el establecimiento de nuevas oficinas de farmacia.

Estas mismas prerrogativas quedaron recogidas en la Base 16ª de la Ley General Nacional de 1944, la ‘Ley de Bases de Sanidad’ establece que solo los farmacéuticos, individualmente o asociados en las formas que se autoricen, podrán ser propietarios de las oficinas de farmacia, de las que serán profesional y civilmente responsables. Por esta Ley queda regulado y limitado en el territorio nacional el establecimiento de oficinas de farmacia, incluso con las amortizaciones que se crean precisas, dejando a salvo los intereses de la propiedad. Este texto se desarrollará posteriormente por un decreto de 31 de mayo de 1957 mediante el que se regulará la apertura de oficinas de farmacia en base a la población y a las distancias entre oficinas de farmacia, las normas sobre mediciones quedarán regladas el 1 de agosto de 1959 (BOE 10/08/1959).

Los Colegios Oficiales de Farmacéuticos. El fuerte sentimiento gremialista y corporativista de la profesión farmacéutica y la lucha en defensa de sus intereses, inducirá a los farmacéuticos, por una parte, a agruparse en cooperativas o sociedades anónimas que contribuyeran a resolver el problema de la distribución frente a la competencia con los drogueros⁴³ y, por otra, conseguir que se promulgue el real decreto de 12 de abril de 1898 (*Gaceta* 15/04/1898), donde se aprueban los estatutos para la constitución de los colegios oficiales provinciales de médicos y farmacéuticos separadamente, estableciéndose un colegio de médicos y uno de farmacéuticos por cada provincia española. No sin dificultades, la colegiación de los farmacéuticos llegó a considerarse obligatoria, en particular gracias a los esfuerzos de la agrupación de los colegios profesionales de farmacéuticos en una entidad estatal: la Unión Farmacéutica Nacional⁴⁴.

Tras la supresión de la Unión Farmacéutica Nacional por el Gobierno de Franco, surge, en 1939, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos⁴⁵, como órgano representativo de la organización corporativa profesional y coordinador estatal de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.

Con esta estructura colegial, el sistema de asociación en cooperativas y la colegiación obligatoria, la lucha contra el intrusismo, la limitación de la apertura de nuevas oficinas de farmacia, se va asentando un modelo corporativista, que permanece hasta el momento actual.

El Seguro Social de Enfermedad. Las farmacias españolas dan un giro a partir de la creación del Seguro Obligatorio de Enfermedad. Los reglamentos de éste establecían que todos los beneficiarios obtendrían gratuitamente cuantos medicamentos precisasen a través de las farmacias, para ello se establecieron unas recetas especiales, unos

⁴³ PUERTO SARMIENTO, Francisco Javier. *El Mito de Panacea. Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia*. Madrid: Doce Calles, 1997 (cf. págs. 590-591).

⁴⁴ Una agrupación estudiada por DÍAZ LAFUENTE, Mercedes. *La Unión Farmacéutica Nacional (1913-1936): veinticuatro años de vida corporativa* [Tesis doctoral, dirigida por Antonio González Bueno]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 1990.

⁴⁵ Tras un breve período en que la organización farmacéutica colegial estuvo dirigida por una Junta Nacional de Farmacia, cf. GONZÁLEZ BUENO, Antonio. “La organización farmacéutica profesional durante los primeros años del franquismo: la Junta Nacional de Farmacia (1936-1937)”. *Schironia*, 9: 52-54. Madrid, 2010.

precintos y una serie de normas que convirtieron al farmacéutico en un empleado burocrático y gratuito del Seguro⁴⁶.

Con anterioridad a la implantación del Seguro Obligatorio de Enfermedad, las sociedades de socorros mutuos y otras entidades como montepíos, mutuas y cajas de empresas, además de sociedades comerciales como los igualatorios, cubrían el seguro de enfermedad dentro del ámbito de los llamados seguros libres⁴⁷; no obstante, el porcentaje de población cubierta por estas sociedades era muy limitado.

Tras la X Conferencia Internacional del Trabajo, celebrada en Ginebra en 1927, el Gobierno de Primo de Rivera manifestó la predisposición a asumir un seguro de enfermedad obligatorio, al margen de las mutuas existentes, basado en un sistema de cotización que asumieran los trabajadores y los empresarios. El seguro sería obligatorio para los asalariados y facultativo para los autónomos; la iniciativa no se puso en práctica.

Durante el periodo republicano se intentó instaurar un seguro de enfermedad; sería el 25 de marzo de 1932 cuando el Consejo de Ministros autorizara al Ministerio de Trabajo y Previsión Social a presentar en las Cortes un proyecto de ley para ratificar el convenio relativo al seguro de enfermedad que se había adoptado en la Conferencia Internacional del Trabajo de Ginebra, celebrada en 1927. El 10 de mayo de 1932, a propuesta del Ministro de Trabajo, Francisco Largo Caballero, del Gobierno presidido por Niceto Alcalá Zamora, se dio orden al Instituto Nacional de Previsión para preparar un proyecto de régimen de seguro de enfermedad, invalidez y muerte sobre la base de los convenios internacionales ratificados por España; sin embargo, la elaboración del proyecto y sus conclusiones no se recopilarían hasta principios del año 1936, el proyecto de unificación de seguros sociales fue publicado en la *Gaceta de Madrid* del 28 de mayo de 1936, bajo la firma de Joan Lluh í Vallescá, Ministro de Trabajo, Sanidad y Previsión Social durante el Gobierno de la II República, presidido por Manuel Azaña. Este proyecto de seguros sociales pergeñado por el Instituto Nacional de Previsión estaba en trámite de discusión parlamentaria en julio de 1936, quedando suspendido por la insurrección militar⁴⁸.

La legislación franquista estableció en el Fuero del Trabajo, promulgado el 9 de marzo de 1938 (BOE 10/03/1938), en plena guerra civil y a imitación de *‘La Carta di Lavoro’* publicada en Italia en abril de 1927, un sistema de asistencia pública en casos de vejez, invalidez, maternidad, accidente de trabajo, enfermedad profesional, tuberculosis, paro forzoso y jubilación; pero no sería hasta que acabase la guerra, durante el primer franquismo, cuando se promulgara la legislación sobre el Seguro Obligatorio de Enfermedad.

⁴⁶ FOLCH JOU, Guillermo. *Historia de la Farmacia*. [3ª edición]. Madrid: [s.n.], 1972.

⁴⁷ RODRÍGUEZ OCAÑA, Esteban. “La asistencia médica colectiva en España hasta 1936”. En: *Historia de la acción pública en España. Beneficencia y Previsión*: 321-330. Madrid: Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, 1990.

⁴⁸ REDONDO RINCÓN, Gloria; GONZÁLEZ BUENO, Antonio. “La implantación de la prestación farmacéutica en el Seguro Obligatorio de Enfermedad”. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 79 (4): 658-688. Madrid, 2013.

En 1941 es nombrado Ministro de Trabajo José Antonio Girón de Velasco, Cartera en la que se mantuvo hasta 1957; una de sus medidas más reseñables de su ministerio fue la de potenciar un sistema de seguridad social con el objetivo de atender situaciones de vejez, viudedad, orfandad, desempleo, regular las jornadas laborales, las vacaciones y establecer una red de asistencia sanitaria con prestaciones médicas, hospitalarias y farmacéuticas.

El Seguro Obligatorio de Enfermedad se implantó por Ley del 14 de diciembre de 1942 (BOE 27/12/1942)⁴⁹ y se reglamentó por decreto el 11 de noviembre de 1943 (BOE 28/11/1943). La asistencia médica y farmacéutica se puso en marcha en 1944⁵⁰. El beneficiario no realizaba aportación alguna al retirar los medicamentos y se le dispensaban todas las fórmulas y ‘especialidades’, con excepción de los antibióticos, que se autorizaron en 1949⁵¹. De esta forma se protegía, por Ley, el acceso a los medicamentos por los trabajadores y a sus familiares, asegurándoles la asistencia médico-farmacéutica. El Instituto Nacional de Previsión sería el encargado de negociar, con el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos, las condiciones del concierto. El Convenio fue modificado en 1953, año en el que se aumentaron los descuentos que debían hacerse al seguro, tanto las farmacias como los almacenes y laboratorios.

En 1954 se introduce el ‘Petitorio’⁵², un conjunto de listas de productos susceptibles de ser recetados, una especie de catálogo que debían consultar médicos y farmacéuticos antes de recetar o dispensar; entre estos medicamentos, muchos requerían del visado de la inspección para poder ser dispensados; el ‘Petitorio’ estaría vigente hasta 1967⁵³, tras su desaparición se introduce el copago o participación del beneficiario en el pago del medicamento.

⁴⁹ Artículo 32 de la Ley de 14/12/1942, por la que se implanta el seguro de enfermedad: “El Instituto Nacional de Previsión concertará, con el Consejo general de los Colegios Farmacéuticos, un Convenio en el que se garantice el buen servicio por todas las farmacias, con una tarifa reducida, especial para el Seguro. Si no se llegara a un acuerdo en el plazo de dos meses, a partir del comienzo del Seguro, el Instituto Nacional de Previsión podrá establecer farmacias propias, y el Ministerio de Trabajo, oyendo a la Dirección General de Sanidad y a la Entidad aseguradora, fijará la tarifa obligatoria para las localidades en que no las haya” (BOE 27/12/1942).

⁵⁰ A pesar de que el Ministerio de Trabajo, mediante orden de 8 de marzo de 1944, estableciera normas para regular la prestación farmacéutica, ésta no se puso en marcha hasta el 1 de septiembre de 1944 (BOE 19/93/1944).

⁵¹ El 11 de agosto de 1949 se publicó la adjudicación para la fabricación de penicilina en España a solo dos empresas: la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA) y Antibióticos S.A., al día siguiente, se anunció el precio de venta de la penicilina. En una primera etapa, ambas fábricas se dedicaron a envasar penicilina americana, sería posteriormente, en una segunda fase cuando ya procediesen a fabricarla en España (REDONDO RINCÓN, Gloria; GONZÁLEZ BUENO, Antonio. “Penicilina para la España del primer franquismo (1944-1959)”. En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.). *La tutela imperfecta, Biología y Farmacia en el primer franquismo*: 243-296. Madrid: CSIC, 2013).

⁵² La orden del Ministerio de Trabajo de 28/09/1953 (BOE 13/10/1953), establece, en su artículo primero, “a partir de Enero de 1954, en el Seguro Obligatorio de Enfermedad comenzará a regir el petitorio de las prestaciones farmacéuticas elaborado por la comisión mixta del mencionado seguro de este Ministerio”. El ‘Petitorio’, aunque aprobado en 1951, no fue implantado hasta el 1 de enero de 1954.

⁵³ A partir de 1961 surgen propuestas para la supresión del petitorio de prestaciones farmacéuticas en aras de una libertad de prescripción de medicamentos dentro del Seguro Obligatorio de Enfermedad, con participación del asegurado en su costo (ABC [Sevilla], 13/04/1961: 44). Será en enero de 1967 cuando deje de estar vigente el petitorio a través del decreto 3157/1966, de 23 de diciembre, por

La industria farmacéutica. Tras la guerra civil, la carencia de productos de primera necesidad, la situación de desabastecimiento de alimentos, las cartillas de racionamiento y la pobreza y el hambre marcan un panorama de depresión económica que el nuevo Gobierno pretende solucionar con una política intervencionista y autárquica. Es en este momento de aislamiento político internacional del régimen de Franco cuando se inicia el esfuerzo de la reconstrucción industrial de España.

El desarrollo legislativo industrial del franquismo comienza a cimentarse ya durante la guerra civil, por medio de un decreto de 20 de agosto de 1938 (BOE 22/08/1938). Tanto para la instalación de nuevas industrias, como para poder ampliar las ya instaladas, se requería una autorización previa del Ministerio de Industria y Comercio, para cuya obtención debería aportarse información sobre el capital inicial (cantidad, procedencia), instalación (memoria y planos), personal a emplear, procesos industriales, patentes a utilizar, productos a fabricar, producción aproximada y plazos previstos para la puesta en marcha. Si los productos a obtener fueran a ser exportados, habría que justificarlo, ya que el mercado interior siempre tendría preferencia; debía precisarse claramente la procedencia y la cantidad de las principales materias primas a utilizar y, si fuera necesario importarlas, tenía que justificarse su necesidad y su no existencia en España⁵⁴.

En este sistema proteccionista, y con el propósito de priorizar la industria y la producción española, se aprueban en 1939 dos leyes: la de protección de la industria nacional y la de ordenación y defensa de la industria nacional, que van a ser fundamentales para el desarrollo de la política industrial del primer franquismo⁵⁵.

Con el fin de regular la elaboración e importación de medicamentos de fabricación industrial, se promulga el decreto de Presidencia de 5 de junio de 1940 (BOE 26/06/1940), por el que se autorizaba la importación de medicamentos, con carácter excepcional, siempre que fueran considerados de importancia terapéutica y que resultara imposible su fabricación en España.

Los laboratorios farmacéuticos de propiedad extranjera y con autorización para su funcionamiento anterior al 18 de julio de 1936, estaban obligados a solicitar un ‘permiso especial’ que, junto con un expediente favorable de la Dirección General de Sanidad, debían dirigir al Ministerio de la Gobernación. Asimismo, para que una nueva industria químico-farmacéutica pudiera establecerse en España, se requería el permiso del Ministerio de Industria y Comercio, previo un informe favorable de la Dirección General de Sanidad.

En esta misma línea intervencionista y de control, se aprueba, a instancias del ministro de la Gobernación, Valentín Galarza Morante, un decreto con fecha de 15 de

el que se regula la dispensación de ‘especialidades farmacéuticas’ en el Régimen General de la Seguridad Social (BOE 30/12/1966).

⁵⁴ RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl. “La industria farmacéutica española durante la autarquía. Estudio cuantitativo de los laboratorios registrados por la Organización Sindical”. En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.) *La tutela imperfecta: Biología y Farmacia en la España del primer franquismo*: 143-188. Madrid: CSIC, 2013.

⁵⁵ Decreto de 24/10/1939 de protección y fomento de la industria nacional (BOE 25/10/1939) y ley de 24/11/1939 sobre ordenación y defensa de la industria nacional (BOE 15/12/1939).

junio de 1942 (BOE 2/07/1942), por el que se declaran temporales todos los registros de fabricación industrial, con una validez de dos años para los medicamentos de fabricación extranjera y de cinco años para los españoles⁵⁶.

Desde el Instituto Nacional de Industria (INI), creado en 1941, su presidente Juan Antonio Suances, que también fue Ministro de Industria y Comercio, dirigió la política industrial del primer franquismo, enmarcada dentro de un nacionalismo económico intervencionista. Mientras el INI dedicó sus esfuerzos a aquellas industrias encaminadas a atender las necesidades de la defensa nacional y a financiar grandes proyectos industriales en áreas tales como la industria pesada, la producción de energía y los transportes, sus empresas gozaron de grandes ventajas en la competencia con el sector privado, con incentivos fiscales, arancelarios, cambiarios y financieros.

Según algunos autores, como José Antonio Miranda Encarnación, tanto los proteccionismos previos a la guerra civil, como las políticas industriales autárquicas franquistas, favorecieron a las industrias básicas y perjudicaron a las de bienes no duraderos, contribuyendo a que la inversión extranjera fuera muy escasa, disminuyera la competitividad empresarial, aumentando la maquinaria de la Administración y favoreciendo su ineficacia y corrupción⁵⁷.

Quedaban algunos sectores industriales fuera del prisma de visión del INI que se desarrollaron a cuenta de la iniciativa privada, formando parte de la 'promoción de industrias de interés nacional', dentro de este apartado tuvo cabida la producción industrial de antibióticos.

La entrada en vigor del Seguro Obligatorio de Enfermedad hizo accesibles los medicamentos a un amplio colectivo de clase social con rentas bajas y esto contribuyó de un modo decisivo al desarrollo de la industria farmacéutica. Dada la poca infraestructura de la industria farmacéutica, en España, se dependía de la importación de la mayoría de las especialidades envasadas, posteriormente se importarían los productos a granel para su manipulación y envasado en centros españoles.

En plena posguerra empezaron a circular los antibióticos en España a través del mercado negro; los antibióticos se adquirían en los más diversos lugares, incluso en las barras de algunos bares⁵⁸.

Con el fin de la Segunda Guerra Mundial, España, tras haber apoyado a las potencias del Eje, no tuvo más remedio que dar un viraje a su política exterior tras el triunfo de los aliados, ya que estos consideraban la posibilidad de que España se podía convertir en un refugio para los intereses económicos y financieros alemanes. De este modo España prácticamente se vio obligada a adherirse a la resolución de la VI Conferencia financiera y monetaria de Bretton Woods y a las declaraciones de las

⁵⁶ REDONDO RINCÓN, Gloria; GONZÁLEZ BUENO, Antonio. "Penicilina para la España del primer franquismo (1944-1959)". En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.) *La tutela imperfecta: Biología y Farmacia en la España del primer franquismo*: 241-293. Madrid: CSIC, 2013.

⁵⁷ MIRANDA ENCARNACIÓN, José Antonio. "El fracaso de la industrialización autárquica". En: Carlos Barciela (ed.) *Autarquía y mercado negro. El fracaso económico del primer franquismo, 1939-1959*: 95-121. Barcelona: Crítica, 2003 (cf. págs.102-103).

⁵⁸ SANTESMASES, María Jesús. *Antibióticos en la Autarquía: banca privada, industria farmacéutica, investigación científica y cultura liberal en España 1940-1960*. Madrid: Fundación Empresa Pública, 1999.

Naciones Unidas y actuó bloqueando los bienes pertenecientes a súbditos del Eje, ciudadanos alemanes y de los países ocupados por Alemania⁵⁹. Posteriormente, por medio de un convenio aprobado en las Cortes en 1948, y ratificado en 1949, se establecían las condiciones en las que las empresas alemanas serían expropiadas y adjudicadas posteriormente a empresas españolas⁶⁰.

Uno de los beneficiados con estas adjudicaciones de industrias alemanas fue el *Banco Urquijo*, un banco con vocación industrial, que tras tantear sectores relacionados con los objetivos industriales del INI, se decantó por la cooperación entre entidades⁶¹, con el fin de hacerse fuerte frente a la desconfianza que la actividad privada suscitaba en el presidente del INI, Juan Antonio Suances. Con el objetivo de adquirir el capital alemán invertido en la industria española, tras el 'bloqueo alemán', el *Banco Urquijo* participó en la creación del *Consorcio Químico Español* junto con el *Banco Hispano Americano* y con el *Banco Herrero*, así como con dos de las empresas químicas españolas más importantes: SA *Cros* y *Unión Española de Explosivos y Productos Químicos Sintéticos*. El resultado fue que *Productos Químicos SA*, previamente propiedad de *Schering*, fue adquirida por el *Consorcio Químico Español* y que la empresa *Química Comercial y Farmacéutica SA*, propiedad de *Bayer*, fue adjudicada a *Productos Químicos Sintéticos*.

⁵⁹ Decreto-ley de 5/05/1945, sobre el bloqueo de bienes extranjeros (BOE 08/05/1945).

⁶⁰ Convenio de 10 de mayo de 1948, ratificado el 8 de abril de 1949 (Ministerio de Asuntos Exteriores), relativo a la "eliminación del potencial económico alemán susceptible de constituir un peligro para la paz y de liquidación de saldos y reclamación de pagos" (BOE 28/04/1949).

⁶¹ Reparto de competencias entre el *Banco Urquijo* y el *Banco Hispano Americano* a través del 'Pacto de las Jarillas' firmado en 1944 por Ignacio Herrero, marqués de Aledo, por parte del *Hispano* y por Estanislao de Urquijo por parte del *Urquijo*, por este acuerdo, el *Hispano Americano* se especializó en la línea comercial y el *Urquijo* en el negocio industrial.

Las patentes españolas relacionadas con el medicamento (1939–1959)

1. Alcaloides y otros derivados de origen vegetal

Uno de los mayores avances en el proceso del descubrimiento de fármacos fue el aislamiento de sustancias farmacológicamente activas de las plantas a comienzos del siglo XIX⁶². La naturaleza ha sido una importante fuente de fármacos, hasta el punto de que, hasta 1960, las moléculas de origen natural y sus formulaciones constituían el 40% de los medicamentos disponibles⁶³.

Conocemos como alcaloides a cada uno de los compuestos orgánicos nitrogenados de carácter básico producidos casi exclusivamente por vegetales; en su mayoría inducen acciones fisiológicas que son utilizadas para prevenir, curar o aliviar ciertas enfermedades. El nombre ‘alcaloide’ fue acuñado por el químico alemán Carl Friedrich-Wilhelm Meissner (1792-1853), en 1819, para referirse a productos naturales de origen vegetal que mostraban propiedades básicas similares a los álcalis.

El primer alcaloide aislado de su fuente natural fue la morfina: en 1805, Friedrich-Wilhelm-Adam Sertürner (1783-1841), un ayudante de farmacia alemán, joven y con pocos medios, pero con mucha curiosidad y gran talento, obtuvo morfina de las cápsulas de la adormidera (*Papaver somniferum* L.)⁶⁴. Este hecho, de gran trascendencia, no tuvo en su época la difusión ni la relevancia que, por su importancia, le correspondía, sin embargo supuso el nacimiento de la química de los alcaloides. Tras la morfina vendrían otros: cocaína, colchicina, quinina, cafeína, nicotina, estricnina y muchos más, que sirvieron de incentivo para el desarrollo de la industria farmacéutica.

En este capítulo, además de alcaloides, vamos a incluir otras sustancias de origen vegetal con actividad terapéutica, tales como partes y extractos de plantas medicinales, pigmentos o aceites esenciales, teniendo en cuenta que otras patentes sobre sustancias terapéuticamente activas, que también son alcaloides, son analizadas en otros capítulos, de acuerdo con su actividad terapéutica concreta: analgésica, anestésica, antiespasmódica, antiarrítmica u otras; de hecho, la morfina citada en el párrafo precedente, no la estudiaremos en este apartado, queda incluida en el capítulo de analgésicos, por ser ésta su principal actividad terapéutica y pertenecer a un grupo homogéneo de medicamentos.

Las patentes españolas de alcaloides y afines

En un intento clasificatorio de este grupo de patentes, un tanto ecléctico, en el que se incluyen sustancias terapéuticas con la característica común de su origen vegetal, presentamos la siguiente distribución, de acuerdo con los resultados de nuestra revisión en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM):

⁶² SNEADER, Walter. *Drug Discovery: a History*. Chichester: John Wiley & Sons L^{td}., 2005 (cf. pág. 88).

⁶³ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (cf. pág. 167).

⁶⁴ GÓMEZ ASPE, Rafael. “Aislamiento de la morfina. 200 años de un descubrimiento fundamental para la química moderna”. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 102(2): 45-53. Madrid, 2006.

1. Alcaloides

- a. Procedimientos generales de extracción de alcaloides
- b. Efedrina
- c. Ergometrina
- d. Esparteína
- e. Metil-xantinas: cafeína, teobromina y teofilina
- f. Papaverina
- g. Quinina y otros antipalúdicos y antifebrífugos

2. Polvos y derivados de plantas medicinales

- a. Polvo de manzanas
- b. Derivados de la algarroba
- c. Derivados del regaliz: *Glycyrriza glabra* L.
- d. Principios activos hipoglucemiantes contenidos en *Centaurea salmantica* L.
- e. Principios activos contenidos en *Ammi visnaga* (L.) Lam.
- f. Conservación de plantas aromáticas-medicinales

3. Pigmentos

- a. Clorofila

4. Sustancias inhibidoras vegetales

5. Aceites esenciales y otros aceites de origen vegetal

- a. Aceite de chaulmoogra
- b. Aceites esenciales derivados de la menta poleo: mentol, mentona y pulegona.
- c. Aceite de semilla de lino
- d. Anetol
- e. α -pineno, p-cimeno y eucaliptol

6. Proteínas de origen vegetal

1.1. Alcaloides

1.1.a. Procedimientos generales de extracción de alcaloides

Eduardo Primo Yúfera

En abril de 1947, Eduardo Primo Yúfera presenta en el Registro una memoria descriptiva que acompaña a la solicitud de una patente de invención por veinte años en España para proteger un “Procedimiento industrial para extraer los alcaloides de los vegetales”⁶⁵.

Hasta el momento para extraer los alcaloides de los vegetales que los contienen, se requería el uso de disolventes que los arrastraran, solventes que después había que evaporar, lo que suponía el uso de una gran cantidad de reactivos químicos no recuperables para extraer, neutralizar o precipitar los extractos.

De cara a conseguir un procedimiento industrial más rentable, se presenta este invento que consigue, según su autor, un ahorro no solo de reactivos sino también de

⁶⁵ AHOEPM, patente de invención 177.807, solicitada por Eduardo Primo Yúfera, residente en Valencia con domicilio en Pintor Peyró 5. El modelo se desarrolla en una memoria descriptiva de tres páginas escritas a máquina, firmada en Madrid y entregada el día 29/04/1947, la patente fue otorgada al día siguiente, 30/04/1947 y su publicación se efectuó el 01/06/1947.

energía. Para su desarrollo, se parte del vegetal fresco o seco, que se tritura y se trata con una disolución de un ácido mineral u orgánico para extraer los alcaloides, a continuación se filtra y este líquido filtrado, que contiene las sales de los alcaloides, se pasa por una resina natural o sintética de intercambio iónico, con grupos ácidos capaces de fijar los alcaloides, con recuperación de la solución ácida usada inicialmente⁶⁶. El alcaloide fijado por la resina, se libera por alcalinización y tratamiento con un disolvente orgánico. De esta disolución se purifica el alcaloide por cristalización.

José Andreu Miralles y Juan Andreu Miralles

En el primer trimestre de 1951, los hermanos Andreu Miralles entregaron una memoria donde describían un nuevo “Procedimiento para extraer los alcaloides de los vegetales que los contienen”⁶⁷.

Los métodos usuales de extracción de los alcaloides de los vegetales parten de la obtención de un extracto acuoso ácido del vegetal, que se alcaliniza con lechada de cal o con lejía de sosa; de éste se extrae el alcaloide por disolución, con un disolvente orgánico como el éter sulfúrico o el cloroformo entre otros.

Sin embargo, con estos métodos se arrastra en el extracto acuoso gran cantidad de principios hidrosolubles que, al alcalinizar, producen precipitados muy voluminosos que envuelven al alcaloide y dificultan su aislamiento; además, con los disolventes orgánicos que se utilizan, los precipitados de los líquidos alcalinos forman emulsiones muy difíciles de separar. Para obviar estos inconvenientes, los hermanos Andreu Miralles presentan este nuevo método, que consiste en extraer directamente los alcaloides del vegetal por medio de disolventes orgánicos adecuados, que rinden un concentrado rico en alcaloides y prácticamente libre de impurezas; de este concentrado se separa luego el alcaloide fácilmente, aprovechando el disolvente que se puede recuperar.

Para liberar los alcaloides contenidos en las raíces, cortezas u otras partes de las plantas, se comienza por pulverizar finamente las plantas; sobre este pulverizado se vierte una lechada de cal o una solución de sosa o de carbonato sódico, se mantiene en reposo la mezcla durante unas horas; a continuación se seca a baja temperatura, de manera que conseguimos un polvo óptimo para extraer los alcaloides. La extracción se realiza con un disolvente orgánico adecuado, como el éter sulfúrico, en un extractor continuo, como el de ‘Soxhlet’, que permite establecer un circuito, de manera que el disolvente pase repetidamente a través del polvo vegetal, aprovechándolo al máximo hasta el agotamiento del mismo. A esta solución etérea de los alcaloides que conseguimos en el extractor, se la trata con un deshidratante, como el cloruro cálcico fundido o el sulfato sódico anhidro, entre otros y, a continuación, con una solución etérea de gas clorhídrico. Con este tratamiento precipitan los alcaloides en forma de

⁶⁶ También puede usarse, como alternativa, carbones sulfonados como material absorbente; el proceso puede llevarse a cabo en marcha continua o discontinua.

⁶⁷ AHOEPM, patente de invención 196.974, solicitada por José Andreu Miralles y Juan Andreu Miralles, con domicilio en Rambla de Cataluña 66, en Barcelona. La memoria presentada está formada por cinco páginas escritas por una sola cara, firmada en Barcelona; se presentó ante el Registro el 06/03/1951. La patente se concedió en octubre del siguiente año, el 24/10/1952 y se hizo pública a finales de ese año, el 01/12/1952.

clorhidratos, que ya se pueden separar de otros principios que pudieran haberse arrastrado.

Con este método, según sus autores, además de conseguirse una completa extracción de los alcaloides, se rentabiliza tanto económicamente como en tiempo, ya que el procedimiento es más rápido y fácil y permite recuperar totalmente el disolvente empleado, lo que se consigue calentando en un alambique el residuo final formado por la mezcla de polvo vegetal, ya sin alcaloides, y disolvente, hasta el total agotamiento.

1.1.b. Alcaloides: efedrina

La efedrina es un alcaloide, es el principio activo de *Ephedra* sp.pl., conocido por sus propiedades estimulantes sobre el sistema nervioso central y broncodilatadoras desde hace varios miles de años. La efedrina es un fármaco adrenérgico, una feniliso-propanol-amina, al parecer el primer simpaticomimético utilizado por vía oral, estimula el corazón, aumenta la presión arterial, provoca constricción en los vasos sanguíneos, ocasiona dilatación bronquial, estimula el sistema nervioso, produce midriasis e inhibe el músculo detrusor provocando dificultad para la micción, lo que puede ser aprovechado en procesos que cursen con hiperactividad miccional. Se utiliza en asociación con otros fármacos para aplicación broncodilatadora o descongestiva; con la pseudoefedrina, esteroisómero de la efedrina, se usa como agente constrictor de los vasos de la mucosa nasofaríngea en fórmulas anticatarrales. La asociación de efedrina con cafeína se emplea en el tratamiento de la obesidad, tanto por su acción anorexígena como termogénica.

La efedrina se absorbe por completo por vía oral, atraviesa la barrera hematoencefálica, sufre un metabolismo parcial por desaminación y N-desmetilación, presenta una semivida de tres a seis horas y se elimina en buena proporción en forma activa por la orina.

Julio Pedro Dávila Núñez

El 12 de marzo de 1941, Julio Pedro Dávila Núñez presenta, ante el Registro, una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento de obtención de efedrina por un método especial de extracción”⁶⁸. Se trata de un método extractivo en el que se recurre al lavado previo de la droga con bisulfito sódico, sometiendo a la masa resultante a un proceso de extracción, por medio de prensados, que producen líquidos extractivos en condiciones especialmente adecuadas para obtener de ellos la efedrina en un alto grado de pureza.

El procedimiento parte de la pulverización de la droga, una vez pulverizada, la efedrina se mezcla con bisulfito sódico, se añade agua, se amasa y se deja reposar 6-12 horas; la masa resultante se prensa y se filtra para obtener un primer extracto. Para

⁶⁸ AHOEPM, patente de invención 152.125, concedida por veinte años, solicitada a favor de Julio Pedro Dávila Núñez, residente en Madrid, sin especificar su dirección. En tres hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara se redacta la memoria en la que se describe y reivindica el procedimiento. La solicitud se entregó en el Registro de la Propiedad Industrial, en Madrid, el 12/03/1941, la patente fue concedida el 24/06/1942 y se publicó el 16/04/1943.

mayor aprovechamiento, al residuo resultante de este tratamiento, se le vuelve a añadir bisulfito sódico, seguido de un nuevo amasado con agua y posterior prensado y filtrado para obtener un segundo extracto por concentración por evaporación. Ambos extractos se unen y la mezcla se alcaliniza y se la somete a extracción en un extractor continuo.

Este método presenta, frente a otros anteriores, ciertas ventajas señaladas por su autor: gracias a la operación de prensado se favorece la rapidez y el total agotamiento de la droga, no se requieren disolventes orgánicos, lo que repercute en la economía del procedimiento y se evitan alteraciones de los alcaloides, permitiendo la obtención de una efedrina de gran pureza.

Laboratorios Zeltia S.A.

En el verano de 1941 se presenta ante el Registro una memoria para solicitar una patente de invención, por veinte años en España, para un “Procedimiento de fabricación de 1-Efedrina”⁶⁹, a favor de los *Laboratorios Zeltia S.A.*

El método propuesto consiste en la obtención de efedrina natural, en forma de sus sales clorhidrato y sulfato, por extracción de las distintas variedades de *Ephedra* que se desarrollan en España. Estas plantas, además de la 1-efedrina, de excelentes cualidades terapéuticas, contienen otros isómeros que carecen de valor, como la pseudo-efedrina y la nor-efedrina, que hacen que sea importante, no solo el proceso de extracción, sino también el de separación y selección de alcaloides.

Los métodos conocidos efectuaban la extracción de los alcaloides empleando como disolvente alcohol de 80º y 90º, lo que rendía una masa pastosa y pegajosa, cargada de contaminantes no deseados como clorofila, grasas, resinas y otras sustancias junto con los alcaloides, lo que dificulta el proceso de extracción y su aislamiento. Ante esta situación, se propone un método de extracción utilizando un disolvente hidroxílico, tal como el tricloroetileno, dicloroetileno, benceno, xileno o acetona, con lo que se va a lograr una extracción mucho más selectiva.

Para conseguir la extracción de las bases de la *Ephedra*, se pulveriza la planta y se somete a maceración y extracción con los disolventes hidroxílicos propuestos, a continuación se introduce la masa obtenida en un aparato de extracción continua manteniendo una temperatura de entre 50º y 90º C. La disolución de las bases se agota mediante un ácido diluido con lo que se anula la tendencia a formar emulsiones. La disolución ácida se alcaliniza con sosa, por lo que se obtienen sales de los alcaloides, que se extraen con un disolvente no miscible con el agua, tal como benceno o tolueno; después se elimina el disolvente y la mezcla de bases que queda se transforma en mezcla de sales, clorhidratos o sulfatos, que ya podrán separarse gracias a la distinta solubilidad de las sales de los alcaloides de la *Ephedra*; por posterior cristalización fraccionada en alcohol se obtiene la sal de 1-efedrina cruda, que se purifica por recristalización en el mismo disolvente.

⁶⁹ AHOEPM, patente de invención 153.775, solicitada a favor de la firma *Zeltia S.A.*, con residencia en Porriño (Pontevedra). La memoria, presentada en Madrid el 17/07/1941, describe el procedimiento en tres hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara. La patente fue concedida el 13/10/1942 y se publicó el 16/04/1943.

1.1.c. Alcaloides: ergometrina

La ergometrina es un alcaloide obtenido del cornezuelo del centeno, *Claviceps purpurea* Tul., un hongo ascomiceto negruzco que puede alcanzar los 4 cm de longitud y que parasita los cereales, fundamentalmente el centeno. El consumo de pan hecho con harina procedente de centeno contaminado con esclerocios del cornezuelo produce 'ergotismo', una enfermedad provocada por los alcaloides contenidos en *Claviceps purpurea* Tul. que, por su potente acción vasoconstrictora y efectos sobre el sistema nervioso central, resultan tóxicos para quien los ingiere. El ergotismo presenta un cuadro clínico que se manifiesta de dos modos: el ergotismo gangrenoso, crónico o mortal y el ergotismo convulsivo, agudo o nervioso.

En el ergotismo gangrenoso el enfermo sufre de violentos dolores en las extremidades, con sensación de quemadura, por lo que al ergotismo también se le denominó 'fuego sagrado' o 'fuego de san Antonio'; el potente efecto vasoconstrictor de los alcaloides, concretamente la ergotamina, produce una isquemia, responsable del dolor intenso de los miembros, que conduce a una gangrena, la cual ocasiona el desprendimiento de los miembros afectados sin dolor y sin derrame de sangre, incluso se pueden llegar a perder las cuatro extremidades y llevar al individuo a la muerte.

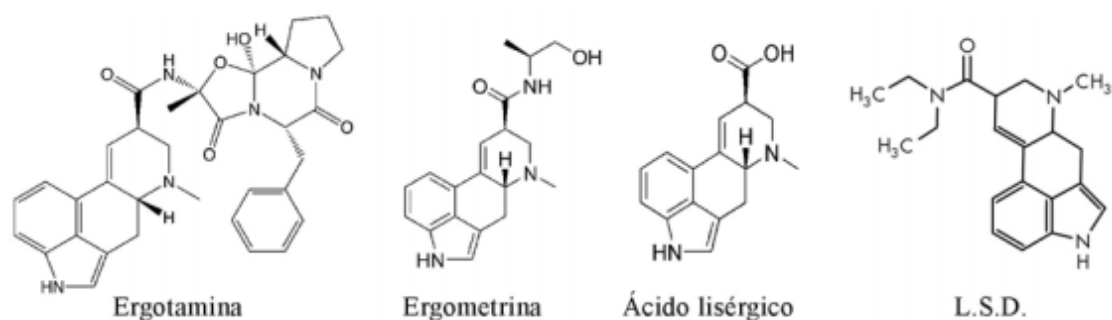
El ergotismo convulsivo, se caracteriza por fuertes convulsiones espasmódicas en extremidades y tronco, dolores, parestesia, flexiones involuntarias y dolorosas en extremidades, dedos, manos, tobillos y pies, que puede progresar hacia el tronco que se curva, de modo involuntario, con espasmos dolorosos, acompañado de confusión y alucinaciones, pudiendo producirse la muerte por parálisis respiratoria.

Lo espectacular de las manifestaciones sintomáticas de esta enfermedad ha propiciado que se la relacione con la brujería, la magia y las posesiones demoniacas. El pan elaborado con centeno contaminado por el cornezuelo produjo verdaderas epidemias de ergotismo y la muerte de miles de personas; este problema se solucionó en el siglo XVII, al descubrirse la causa que provocaba esta enfermedad y dejar de utilizarse centeno infectado por el hongo para la producción de pan.

La primera epidemia de ergotismo de que se tiene constancia data del año 857 en el valle del Rhin (Alemania), fue aquí donde a la enfermedad se la denominó 'fuego sagrado', por la sensación de quemadura dolorosa de sus síntomas y porque se pensaba que era un castigo divino. Más tarde, en el año 945 murieron unas 20.000 personas por ergotismo en la región francesa de Aquitania, en la misma región tuvo lugar otra epidemia en el año 994, perecieron otras 40.000 personas infectadas por el cornezuelo. Para tratar a los enfermos de ergotismo, en 1093, Gaston de la Valloire fundó la orden religiosa de los Hermanos Hospitalarios de San Antonio y construyó un hospital cerca de la Abadía de San Antonio, donde se alimentaba a los pacientes con pan que no estaba hecho de centeno y se les vendaban los muñones. No fue hasta 1670 cuando el médico francés W. Thelius relacionó la enfermedad con el consumo del cornezuelo, al experimentar, administrando esclerocios a animales a los que provocó la muerte. Las epidemias continuaron hasta que, en el siglo XIX, comenzaron las políticas de salud pública que propiciaron la eliminación del hongo del centeno y la sustitución del centeno por el trigo en la elaboración del pan. No obstante, en el siglo XX, aún se han producido brotes de ergotismo, aunque actualmente los pocos casos de ergotismo

conocidos, son debidos a intoxicación con ergotamina, fármaco utilizado en el tratamiento de las migrañas.

Del *Claviceps purpurea* Tul. se han aislado un gran número de sustancias activas, entre ellas los alcaloides responsables de su actividad farmacológica; se han encontrado hasta doce tipos de alcaloides diferentes, todos relacionados con la estructura del ácido lisérgico, como la ergotamina, la ergometrina o la ergocriptina. El efecto farmacológico de estos alcaloides es debido a su relación estructural con diferentes neurotransmisores⁷⁰.



Estructura molecular de algunos alcaloides del cornezuelo del centeno *Claviceps purpurea* Tul. (fide Quesada Díaz, Antonio; Ortega Díaz, Antonio. "El cornezuelo del centeno a lo largo de la historia: mitos y realidades". *Pasaje a la Ciencia*, 14: 16-25. Alcalá la Real, 2011).

Del cornezuelo se han extraído numerosos alcaloides, el primero fue la ergotina, alcaloide sin actividad terapéutica, aislado en 1875 por el farmacéutico francés Charles Tanret; mas tarde, en 1918, Arthur Stoll, químico suizo vinculado al *Laboratorio Sandoz*, en Basilea, obtuvo ergotamina, primer alcaloide aislado del cornezuelo con utilidad terapéutica; éste posee una potente actividad vasoconstrictora, por lo que se ha usado para el tratamiento de las migrañas, también se empleó para provocar abortos, aunque, al no favorecer la contracción del útero, no se producía la expulsión del feto, lo que podía conducir a trombosis y efectos semejantes a los del ergotismo gangrenoso.

Los efectos oxitócicos de los extractos del cornezuelo son conocidos desde antiguo. El uso de tisanas y extractos de cornezuelo fueron utilizados por las parteras para acelerar el parto hasta mediados del siglo XIX. En 1808 el médico americano John Stearns dio a las prensas una publicación sobre el uso del cornezuelo como oxitócico en obstetricia⁷¹; sin embargo, en 1824, David Hosack, profesor de la Universidad de Columbia en Nueva York, alertó sobre los peligros de utilizar el cornezuelo para acelerar el parto, considerando que su uso debía restringirse para, después del parto, expulsar la placenta y controlar las hemorragias post-parto. En 1932 el ginecólogo inglés Chassar Moir observó que las contracciones provocadas por la administración de extracto acuoso de cornezuelo eran más rápidas y más intensas que si se suministraban

⁷⁰ QUESADA DÍAZ, Antonio; ORTEGA DÍAZ, Antonio. "El cornezuelo del centeno a lo largo de la historia: mitos y realidades". *Pasaje a la Ciencia*, 14: 16-25. Alcalá la Real, 2011.

⁷¹ STEARNS, John. "Account of the pulvis parturiens. A remedy for quickening child-birth". *Medical Repository of New York*, 11: 308-309. New York, 1808; BASKETT, Thomas F. "The development of oxytocic drugs in the management of postpartum haemorrhage". *Ulsters Medical Journal*, 73 (suppl): 2-6. Dublin, 2004.

preparados de ergotamina, esta observación fue aprovechada por H. W. Dudley y Henry Dale del *National Institute For Medical Research* de Londres, para aislar, en 1935, la ergometrina o ergobasina, comprobándose que era este alcaloide el responsable mayoritario de la actividad obstétrica del cornezuelo. La ergometrina es un alcaloide del cornezuelo con potente actividad oxitócica, incrementa la frecuencia y amplitud de las contracciones uterinas, acelera el parto y es útil para detener las hemorragias post-parto, favoreciendo la involución del útero.

Del cornezuelo del centeno también se aísla la ergocriptina, otro alcaloide que inhibe la liberación de prolactina por la hipófisis, esta hormona favorece la producción de leche materna. Un derivado sintético de la ergocriptina, la bromocriptina, ha sido utilizado para inhibir la secreción láctea y para el tratamiento de prolactinomas, acromegalias y enfermedad de Parkinson, con pocos efectos secundarios. Esto explica que las madres que enfermaban de ergotismo dejaban de producir leche.

Laboratorios Zeltia S.A.

En el verano de 1941, los responsables del *Laboratorio Zeltia S.A.* presentaron una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento de fabricación de Ergometrina”⁷² de invención propia. La ergometrina fue aislada por primera vez por los ingleses Dudley y Moir mediante un procedimiento de laboratorio que resulta engorroso y de difícil manipulación cuando se intenta preparar a mediana escala. Gracias a los avances en el conocimiento de las propiedades diferenciales de la ergometrina los autores consiguieron poner a punto un método original de extracción y aislamiento del alcaloide ergometrina.

El primer paso del procedimiento consiste en la pulverización del cornezuelo de centeno en un molino apropiado; su tamizado posterior permite obtener un producto homogéneo, de pequeñas partículas, del tamaño de granos de mijo. El producto tamizado se desengrasa con éter de petróleo a 40-60º C en un aparato de extracción continua tipo ‘Soxhlet’. Los alcaloides del cornezuelo desengrasado se extraen con un disolvente no hidroxílico, como el benceno, tolueno, tricloroetileno, dicloroetileno, acetona o cloroformos, en un aparato de extracción continua hasta su agotamiento. La disolución alcaloídica así lograda se extrae mediante un ácido fuerte diluido, como sulfúrico o ácido clorhídrico; en esta disolución acuosa se precipitan los alcaloides que acompañan a la ergometrina por la adición de cualquiera de los reactivos generales de los alcaloides, tales como ácidos sulfónicos aromáticos, iodomercuriato potásico o ácido antraquinón-sulfónico. El líquido filtrado se lava con benceno o con éter y, a continuación, se extrae con gran cantidad de cloroformo; una vez desecado con sulfato sódico anhidro, se evapora a sequedad en baño maría, con lo que se separa la ergometrina en forma microcristalina.

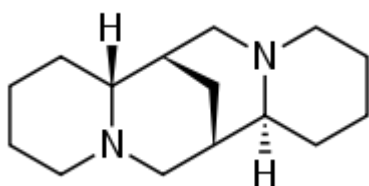
⁷² AHOEPM, patente de invención 153.776 solicitada a favor de la firma *Zeltia S.A.*, localizada en Porriño (Pontevedra). La memoria, de cuatro hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara, describe el procedimiento cuya patente se reivindica; está firmada en Madrid y se entregó el 17/07/1941, la patente se concedió el 13/10/1942 y fue publicada el día 16/04/1943.



Injectables con alcaloides solubles del cornezuelo del centeno elaborados y comercializados por el *Laboratorio Zeltia* (c. 1940). Colección Angel I. Fernández (Santiago de Compostela)

1.1.d. Alcaloides: esparteína

La esparteína es un alcaloide quinolizidínico tetracíclico, aislado de varias plantas de la familia de las Fabáceas; de entre ellas la más utilizada para su obtención es la retama *Cytisus scoparius* L.



Fórmula estructural de la esparteína

La esparteína presenta actividad cardiovascular, es un agente antiarrítmico, antianginoso, disminuye la excitabilidad, la conductividad, la frecuencia y la amplitud de las contracciones del músculo cardíaco, posee también actividad oxitócica y facilita el parto mediante la estimulación de las contracciones uterinas; sin embargo, su uso fue prohibido en 1979 por la Food and Drug Administration [FDA] debido a los efectos secundarios asociados a rupturas del útero y complicaciones obstétricas.

Mauricio Lapiné Laplante

En febrero de 1942, Mauricio Lapiné Laplante solicitó la protección de una patente, para introducir en España y conseguir los derechos sobre un “Procedimiento para la fabricación de esparteína y sus sales”⁷³, no practicado ni puesto en ejecución en España.

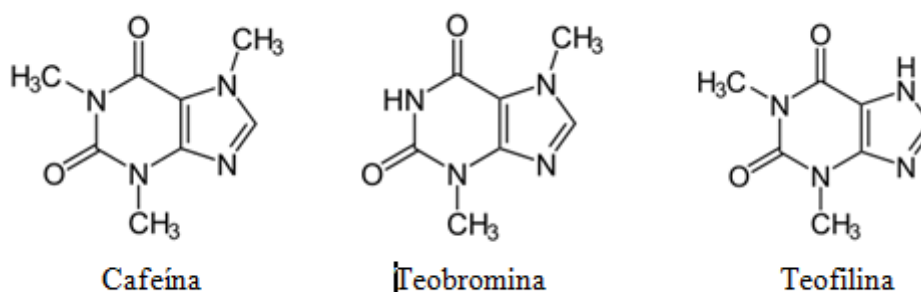
El autor somete las plantas de *Cytisus scoparius* L. a un proceso de lixiviación con agua acidulada a temperatura conveniente para que las retamas se hinchen; en este punto, se filtran los líquidos de extracción y son tratados con un álcali para liberar la

⁷³ AHOEPM, patente de introducción 155.936, solicitada por el argentino Mauricio Lapiné Laplante, domiciliado en Barcelona. El procedimiento que reivindica se describe en una memoria de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Madrid y entregada el 06/02/1942, la patente se concedió el 08/01/1943 y su publicación data del 16/04/1943.

base; a continuación, para extraer esta base del líquido resultante, se procede a disolverla con un disolvente orgánico. De esta manera obtiene una solución que contiene esparteína en forma de base disuelta; al tratar esta disolución con un ácido, obtiene la sal de esparteína correspondiente al ácido utilizado. Finalmente esta sal se deja cristalizar en el seno de la disolución.

1.1.e. Alcaloides: metil-xantinas

La cafeína, teobromina y teofilina son un conjunto de alcaloides del grupo de las metil-xantinas. La xantina es una dioxipurina, guarda relación estructural con las purinas y con el ácido úrico, de ahí que puedan fijarse a receptores adenosínicos. La cafeína es la 1,3,7-trimetilxantina, la teofilina es la 1,3-dimetilxantina y la teobromina es la 3,7-dimetilxantina⁷⁴.



El descubrimiento de la cafeína se debe al químico alemán Friedrich Ferdinand Runge (1795-1867) quien la aisló del café, por primera vez, en 1819; más tarde, en 1821, Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) y Pierre Jean Robiquet (1780-1840) aislaron la cafeína y describieron y publicaron el análisis de este alcaloide. En 1827 Henry Oudry aisló la teína del té y, en 1838, Gerardus Mulder (1802-1880) demostró que la teína y la cafeína eran una misma sustancia. Fue otro químico alemán, Hermann Emil Fischer (1852-1919) quien, a finales del siglo XIX, trabajando sobre la síntesis de las purinas, definió la fórmula estructural y sintetizó la cafeína, recibiendo el Premio Nobel en 1902 por estos estudios.

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central relativamente poco adictivo, reduce la fatiga física, es un estimulador del estado de alerta mental, aumenta la capacidad de atención y eleva el estado de ánimo; quizá por esto, la cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo, la contienen bebidas como el café, el té, el chocolate, los refrescos de cola y las bebidas energéticas. Junto con la teofilina y la teobromina, la cafeína comparte algunas acciones farmacológicas de interés terapéutico: además de estimular el sistema nervioso central y el músculo cardíaco, relajan el músculo liso, en particular el de bronquios, y actúan como diuréticos en los riñones.

⁷⁴ GOODMAN, Louis; GILMAN, Alfred (ed.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996 (cf. pág. 721).

La teofilina es la más activa de las metil-xantinas naturales con capacidad para relajar la fibra muscular lisa de los bronquios, siendo uno de los fármacos que se ha venido utilizando en el tratamiento del asma bronquial y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); sin embargo, su escaso margen terapéutico, la necesidad de monitorizar los niveles plasmáticos y la existencia de otros broncodilatadores β -adrenérgicos con mayores ventajas, han relegado a las xantinas a un segundo plano. La teofilina y, en menor grado, las otras xantinas estimulan la contractilidad cardíaca y durante años se utilizó para tratar ciertos casos de insuficiencia cardíaca, actualmente este tratamiento ha sido superado por otros agentes inotrópicos y vasodilatadores.

La teobromina se encuentra en la planta del cacao, *Theobroma cacao* L., fue aislada de los granos del cacao en 1841, por el químico ruso Alexander Voskresensky (1809-1880). La teobromina es un alcaloide que participa de los mismos efectos terapéuticos que las otras dos metil-xantinas, cafeína y teofilina, pero con menor actividad que ellas. Aunque la teobromina no causa efectos nocivos en los seres humanos, sí es altamente tóxica para algunos animales domésticos, como perros y gatos, en los que una pequeña dosis puede provocarles arritmias cardíacas y convulsiones e incluso la muerte, posiblemente por su menor capacidad para metabolizarla.

Juan Ferrándiz de Guzmán, Álvaro Faubel Talayero y Arturo Benlloch Arévalo

En el mes de mayo de 1943, tres jóvenes químicos valencianos vinculados al mundo del cacao, Juan Ferrándiz de Guzmán, Álvaro Faubel Talayero y Arturo Benlloch Arévalo⁷⁵, solicitaron una patente para introducir en España un “Procedimiento para la obtención de Teobromina y sus derivados a partir de la cascarilla de la semilla de cacao”⁷⁶, a fin de garantizar la propiedad y explotación exclusiva del procedimiento en todo el territorio español y sus posesiones.

El procedimiento objeto de la patente consiste en la extracción de la teobromina que contiene la cascarilla de la semilla del cacao, para ello hay que someter esta cascarilla a los siguientes pasos: primero se pulveriza la cascarilla en molinos corrientes hasta conseguir que pase por un tamiz de cuarenta mallas por centímetro cuadrado; al producto tamizado se le somete a una hidrólisis, en frío o en caliente, con agentes hidrolizantes, que bien pueden ser ácidos minerales fuertes de débil concentración, o álcalis diluidos o bien vapor de agua; la duración de esta operación variará según el agente empleado, será de dos horas para la hidrólisis con un ácido, de tres horas para las bases y de cinco o seis horas para el vapor de agua. A continuación, el producto hidrolizado se somete a una extracción por evaporación a sequedad en baño maría y disolución en disolventes orgánicos como cloroformo, tetracloroetano, dicloroetano o alcohol acuoso, o bien se extrae con disolventes inorgánicos como el ácido sulfúrico y el

⁷⁵ Ejercieron como químicos en NATRA S.A., una empresa valenciana vinculada al mundo del cacao, en la que tuvieron amplia participación económica.

⁷⁶ AHOEPM, patente de introducción 161.465, solicitada por Juan Ferrándiz de Guzmán, Álvaro Faubel Talayero y Arturo Benlloch Arévalo, residentes en Conde Trenor 9, en Valencia. La memoria descriptiva presentada consta de 65 líneas, mecanografiadas en cuatro hojas, por una sola cara y a doble espacio, está firmada en Valencia a 05/05/1943, la patente se concedió el 09/06/1943 y fue publicada el 01/12/1943.

agua de cal o la sosa muy diluida. Finalmente, por concentración de los líquidos extractivos o por acidificación débil de los líquidos concentrados, precipita la teobromina.

Emir Luis D'Asteck Callery

Con fecha 2 de octubre de 1945, Emir Luis D'Asteck Callery propuso un "Procedimiento para la extracción de la cafeína del café"⁷⁷, de su propia invención, para el que solicitó la protección de una patente.

Según indica el autor en la memoria presentada para solicitar el derecho de patente, durante el tueste del café crudo, tanto la cafeína como la cafeona y los aceites volátiles contenidos en el grano se perdían al mezclarse el humo del tostado (que arrastra la cafeína y las otras sustancias citadas), con el óxido de carbono producido por el humo del combustible empleado. Para evitar este problema, el autor propone tostar el café en un recipiente cerrado, donde se dispone el café verde a una temperatura entre 180-200º C, a esta temperatura el agua contenida en el grano se transforma en vapor arrastrando la cafeína junto con los aceites que subliman en el cilindro y, mediante una aspiración eficaz, son conducidos a otro recipiente donde este humo del tostado se condensa, la temperatura de este nuevo recipiente no excederá de 50º C; de este segundo recipiente se recogerá el agua de condensación, que contiene la cafeína extraída de los granos de café que se habían tostado. El autor afirma que este procedimiento es rentable, siempre que el café crudo contenga, al menos, un 1% de cafeína.

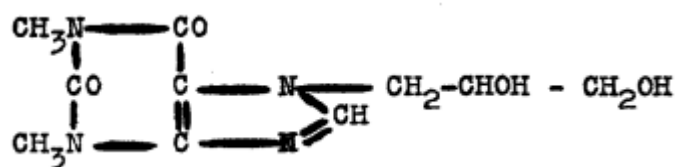
José Robert Mestre: Laboratorio Robert

Ya en el año 1954, José Robert Mestre, probablemente en representación del *Laboratorio Robert*, solicitó la protección de una patente para un procedimiento de su invención sobre "Un nuevo método de preparación de 7-(Beta-Gamma-Dihidroxipropil)-Teofilina"⁷⁸.

Las preparaciones farmacéuticas de teofilina (teofilina-etilendiamina, teofilina-metil-glucamina, teofilina-acetato sódico), administradas intramuscularmente, resultaban muy dolorosas, debido al pH elevado de las soluciones acuosas de dichas preparaciones. En busca de solucionar este inconveniente, el autor realiza estudios y experiencias con derivados de la teofilina, encontrando que la 7-(beta-gamma-dihidroxipropil)-teofilina, de fórmula:

⁷⁷ AHOEPM, patente de invención 171.136, solicitada por veinte años, a favor de Emir Luis D'Asteck Callery, residente en Madrid, Maldonado 25. Describe el procedimiento en una memoria de tres hojas mecanografiadas por una sola cara, firmada en Madrid el 02/10/1945; al día siguiente, 03/10/1945, se concedió la patente y su publicación se efectuó el 01/11/1945.

⁷⁸ AHOEPM, patente de invención 216.454, solicitada a favor de José Robert Mestre, de nacionalidad española, residente en Valencia 314 (Barcelona). El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de cuatro hojas, escritas a máquina, acompañadas de la documentación reglamentaria, está firmada en Madrid a 12/07/1954; la patente se concedió el 14/09/1954 y fue publicada el 16/10/1954.



presenta la propiedad de ser muy soluble en agua, es menos tóxica que la teofilina, conservando inalterables las propiedades fundamentales de la medicación teofilínica; además sus soluciones pueden esterilizarse en autoclave sin alterarse.

De acuerdo con el comentario vertidos por el autor en su memoria de patente, hasta ese momento el método de obtención de este derivado resultaba largo e incomodo, era el producto de hacer reaccionar la dimetilxantina sódica en solución acuosa con la cantidad equivalente de alfa-monocloridrina glicérica, dando como resultado un producto impuro mezclado con cloruro sódico, cuya separación requiere de evaporación a sequedad y extracción sucesiva con un solvente del derivado teofilínico y dejando el cloruro sódico disuelto.

Con la idea de simplificar y mejorar este procedimiento, se presenta una nueva técnica para preparar la 7-(beta-gamma-dihidroxi-propil)-teofilina: consiste en operar en medio alcohólico, disolviendo en alcohol una cantidad de sodio metálico necesaria para formar la teofilina sódica a expensas del alcoholato, después se calienta a reflujo la suspensión de teofilina sódica en presencia de una alfa-monohalohidrina glicérica, pasando en solución alcohólica la beta-gamma-dihidroxi-propil-teofilina que se va formando y quedando indisuelto el cloruro sódico, que se separa por simple filtración, una vez terminada la reacción. Finalmente, se cristaliza por enfriamiento del filtrado, la beta-gamma-dihidroxi-propil-teofilina, que puede ser empleada directamente para uso farmacéutico⁷⁹.

Ramón Pujol Llusá

En octubre de 1955, Ramón Pujol Llusá presentó ante el Registro una memoria para describir un invento propio sobre “Un procedimiento de obtención de una sal de teofilina halogenada”⁸⁰, por el que reclama y reivindica la protección de una patente.

Según reconoce el autor, en aquel momento ya se conocían procedimientos para obtener sales de xantinas halogenadas en posición 8 y diarilalquilaminoalquil-éteres y más concretamente el 8 cloroteofilinato del 2-(benzohidroxilo)-NN-dimetiletamina. Sin embargo estos métodos precisaban de condiciones especiales y son lentos, por ello el

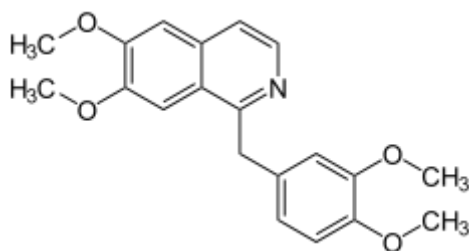
⁷⁹ En la memoria se describe un ejemplo, no limitativo, para facilitar la comprensión del procedimiento: en 1.000 partes de alcohol etílico anhidro se disuelven 23 partes de sodio, se agregan 180 partes de teofilina anhidra, se calienta a ebullición y se añaden 110,5 p. de alfa-monoclorohidrina glicérica. Se calienta a reflujo dos horas, se separa el cloruro sódico filtrando en caliente y se deja cristalizar la beta-gamma-dihidroxi-propil-teofilina por enfriamiento del filtrado. La memoria aclara que los alcoholes a emplear pueden ser variados: alcohol metílico, etílico, propílico, butílico, etc.

⁸⁰ AHOEPM, patente de invención 224.359, solicitada por Ramón Pujol Llusá, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Travesera de Gracia 236. El procedimiento se describe en una memoria de cuatro hojas, firmada y presentada en Madrid, a 08/10/1955; la patente se concedió el 02/12/1955 y se publicó a comienzos del año siguiente, el 16/01/1956.

solicitante propone un procedimiento más sencillo, más económico y de mayor rendimiento para obtener estos compuestos; se trata de hacer reaccionar dos soluciones acuosas: una solución de una sal sódica de la teofilina halogenada y otra solución de clorhidrato de 2-(benzohidriloxi)-NN-dimetiletilamina; se va incorporando lentamente la primera en la segunda, se agita y se va ajustando el pH con ácido clorhídrico hasta un valor de 7,2 a 7,3. De esta reacción se va formando un precipitado aceitoso, que después se vuelve cristalino. Esta masa cristalina se filtra y se somete a un proceso de lavado, seguido de un secado sobre ácido sulfúrico o al vacío a 40-50° C, obteniéndose la sal de teofilina halogenada: 8-cloroteofilinato del 2-(benzohidriloxi)-NN-dimetiletilamina.

1.1.f. Alcaloides: papaverina

La papaverina es uno más de entre los numerosos alcaloides contenidos en el opio, sustancia extraída de las cápsulas de la adormidera, *Papaver somniferum* L. La papaverina es un alcaloide benzilisoquinoléico que, a diferencia de los mórficos fenantrénicos, no presenta efectos narcóticos; su principal efecto farmacológico reside en su capacidad de relajar el músculo liso, resultando un buen antiespasmódico.



Papaverina

Fue en 1848, cuando George Merck, hijo de un farmacéutico alemán fabricante de alcaloides, Henry-Emanuel Merck (1794-1855), instalado en Darmstadt (Alemania), aisló papaverina de las aguas madres que quedaban después de la extracción de la morfina⁸¹, como solo presentaba una débil actividad analgésica, el descubrimiento fue ignorado hasta que el farmacólogo estadounidense, David Macht (1882-1961), en 1916, describió su acción espasmolítica sobre el músculo liso.

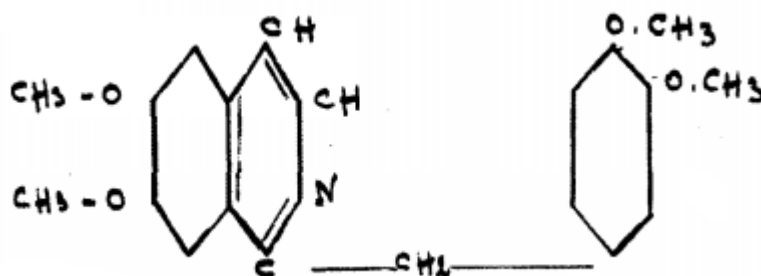
Anselma Sanz Calonge

En el mes de octubre del año 1952, Anselma Sanz Calonge solicita el registro de una memoria descriptiva sobre “Un nuevo sistema de obtención de la Papaverina a partir de la Vainillina”⁸², para el que recaba la protección de una patente.

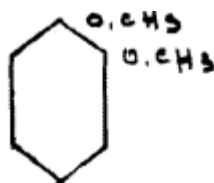
⁸¹ SNEADER, Walter. *Drug Discovery: a History*. Chichester: Ed John Wiley & Sons L^{td}., 2005 (cf. pág. 92).

⁸² AHOEPM, patente de invención 205.966, solicitada por veinte años, para España y sus posesiones, a favor de Anselma Sanz Calonge, de nacionalidad española, con residencia en Lista 54 (Madrid). El procedimiento está descrito en una memoria, mecanografiada a dos espacios, por una sola cara y compuesta de cinco caras y ciento catorce líneas. Está firmada, por Anselma Sanz Calonge, en Madrid, a 25/10/1952; la patente fue concedida el 28/10/1952 y se publicó el 01/12/1952.

La papaverina es un derivado aromático de la isoquinoleína, en concreto, una tetra-metoxi-bencilisoquinoleína, de gran valor terapéutico y su fórmula desarrollada:

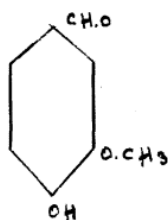


Hasta el momento en que Anselma Sanz preentó su patente, casi todos los métodos de preparación de la papaverina utilizaban opio como punto de partida, producto muy controlado y de difícil adquisición, o bien otros productos de precio elevado, lo que encarecía la papaverina obtenida. Uno de los métodos de síntesis que se había venido utilizando para la obtención de la papaverina, fue la síntesis de Pictet, a partir de veratrol, de fórmula:



El veratrol, al reaccionar con el cloruro de acetilo, produce aceto-veratrona; esta aminoacetona se transforma en homoveratroil-amino-acetoveratrona que, por reducción con amalgama de sodio y con pentóxido de fósforo, pierde dos moléculas de agua y produce papaverina. Esta síntesis también resulta costosa.

La solicitante presenta un nuevo procedimiento de su invención, con la intención de obtener papaverina de un modo más económico y por tanto industrialmente más rentable. Para ello parte de la vainillina, o sea del aldehído metil-protocatéquico, un producto más barato y fácil de obtener, cuya fórmula desarrollada es:



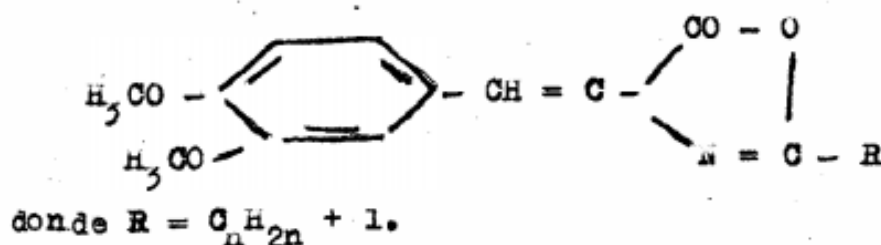
El primer paso del procedimiento propuesto consiste en la metilación de la vainillina, por medio de un yoduro metílico, sulfato de dimetilo, u otro agente metilante. La vainillina metilada se destila, normalmente a baja temperatura; esta metil-vainillina obtenida es reducida por hidrogenación, en presencia de un catalizador, como cobalto, hierro, níquel o platino, para obtener el alcohol homoverátrico, del que se fabrica el ácido homoverátrico y la amina homoverátrica; por combinación de ambos en presencia de un producto hidrogenado de la naftalina, como la dihidronaftalina o la decahidronaftalina, se obtiene homoveratroil-homoveratril-amina, de la que se obtiene

dihidropapaverina en presencia de ácido fosfórico. Por deshidrogenación de la dihidropapaverina, en presencia de un catalizador, obtiene una papaverina base bastante impurificada, y ésta, tratada con ácido sulfúrico conduce a una papaverina base purificada.

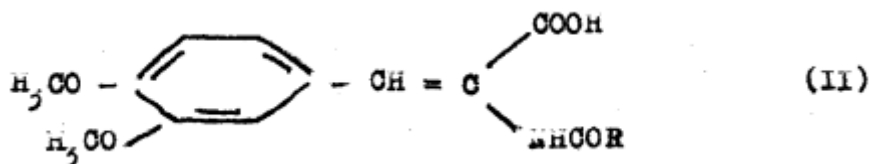
Laboratorios Abelló: Juan Abelló Pascual

Juan Abelló Pascual se mostró interesado por los alcaloides, presentando en el Registro de la Propiedad Industrial una solicitud de patente sobre un "Procedimiento para la síntesis de la papaverina partiendo de azlactonas o de una determinada lactama"⁸³, de su propia invención. Según el procedimiento propuesto, se puede obtener papaverina de síntesis, partiendo de dos tipos de productos, azlactonas y lactamas.

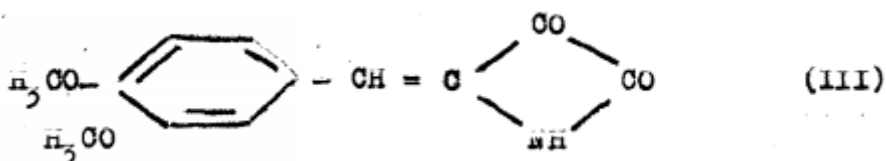
- Azlactonas, como 5-(4)-oxazolona-2-metil-4-veratral, 5-(4)-oxazolona-2-etil-4-veratral, y en general, 5-(4)-oxazolona-2-R-4-veratral, cuya fórmula estructural sería:



por suave hidrólisis de estas azlactonas, obtenemos el ácido α -(N-R-amido)-3,4-dimetoxicinámico correspondiente, cuyo esquema es:

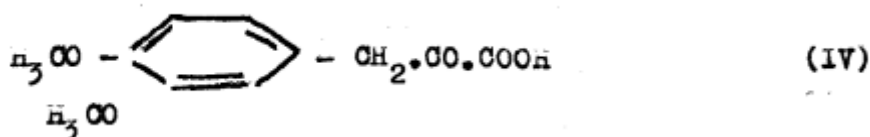


- Lactamas, como la lactama del ácido-amino-veratral-pirúvico, de esquema:



la cual, por hidrólisis fuerte, conduce al ácido 3,4-dimetoxifenil-pirúvico, de esquema:

⁸³ AHOEPM, patente de invención 235.229, solicitada, posiblemente en representación del *Laboratorios Abelló*, por Juan Abelló Pascual; figura domicilio en Madrid, Vinaroz 5. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de seis hojas, firmada en Madrid, entregada el día 04/05/1957, la patente se concedió seis días más tarde, el 10/05/1957 y fue publicada el 16/11/1957.



Estos ácidos, bien sea el obtenido a partir de las azlactonas (II), o el obtenido a partir de la lactama del ácido amino-veratral-pirúvico (IV), tratados con amoníaco a presión producen la amida del N-(3',4'-dimetoxifenil-acetil)-3,4-dimetoxifenilalanina. Por ciclación del éster metílico de la N-(3',4'-dimetoxifenil-acetil)-3,4-dimetoxifenilalanina con oxiclورو de fósforo y saponificando con potasa alcohólica, se obtiene la 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-3-carboxi-1-(3',4'-dimetoxibencil)-isoquinoleína, la cual, al ser tratada con 'Niquel Raney', se deshidrata y descarboxila en una misma operación, dándonos como producto la papaverina.

El autor, que señala haber realizado una intensa revisión bibliográfica sobre este tipo de reacciones⁸⁴, introduce la ventaja de emplear los ácidos arriba citados, para desarrollar lo novedoso de su procedimiento, ya que –en su opinión– no estaba descrito en la literatura química el uso de estos ácidos, principalmente cuando R=H₃ o R=C₂H₅, consiguiendo además, con la reacción de estos con el amoníaco, aumentar el rendimiento y hacer más fácil el proceso de la purificación y la cristalización del producto final.

1.1.g. Alcaloides: quinina y otros antipalúdicos y antifebrífugos

La quinina es el principal alcaloide contenido en la corteza del árbol de la quina. Es un alcaloide natural, blanco, cristalino y de sabor amargo, con propiedades antipiréticas, analgésicas y antipalúdicas; es un esquizonticida hemático de parásitos palúdicos, por lo que se ha venido utilizando para el tratamiento de la malaria hasta que fue sustituido por otros fármacos sintéticos, como la cloroquina, primaquina y quinacrina, que resultaron más eficaces; sin embargo, la quinina ha vuelto a utilizarse frente al paludismo para tratar cepas resistentes a la cloroquina o multirresistentes a los fármacos habituales.

Hasta que a mediados del siglo XX, no se obtuvieron antipalúdicos sintéticos, la corteza pulverizada de la quina fue el único fármaco realmente activo contra la malaria; de hecho, aunque hoy día se puede obtener quinina sintética, resulta más rentable industrialmente extraerla de la quina.

Los árboles de las quinas: *Cinchona officinalis* L. fil., *Cinchona succirubra* Pav. ex Klotzsch, *Cinchona calisaya* Wedd. y otras especies del género *Cinchona* L. fil., son originarios de Sudamérica, propios de los bosques húmedos de la zona tropical y ecuatorial de la cordillera de los Andes, donde crece entre los 1.000 y 3.000 metros sobre el nivel del mar. Cuando los españoles colonizaron América, descubrieron la

⁸⁴ El autor cita en la memoria que se encuentran antecedentes sobre este tipo de reacciones en los trabajos de Emil Erlenmeyer (1825-1909) con el ácido α-(N-benzamido)-cinámico y el amoníaco para obtener la N-fenilacetil-alanina, así como los trabajos de Kropp y Decker, los cuales obtienen la amida del 3',4'-dimetoxi-fenilacetil-3,4-dimetoxifenil-alanina por un procedimiento similar.

corteza de la quina y su empleo, viejo conocido de las tribus indígenas⁸⁵. En 1655 la corteza de quina fue introducida en Inglaterra por el ‘especialista en fiebres’ Robert Talbor (1642-1681), quien abrió una pequeña tienda donde comerciaba con remedios secretos, entre ellos este polvo de corteza amarga de quina o ‘remedio para las fiebres de Talbor’, que demostró ser muy útil en el tratamiento de las fiebres palúdicas, su fama se fue extendiendo hasta el punto de ser solicitado por el propio rey Carlos II de Inglaterra (1630-1685), quien fue sanado de sus fiebres, gracias al misterioso remedio, en 1678; este hecho granjeó a Talbor el favor del Rey quien le nombró médico de su Casa Real y le ordenó Caballero. El éxito obtenido con el Rey inglés traspasó fronteras Luis XIV de Francia (1638-1715) solicitó a Talbor sus servicios para sanar con este misterioso preparado a su hijo, enfermo de fiebres; el resultado fue tan satisfactorio que Luis XIV adquirió la misteriosa droga por una suculenta suma y una no menos suculenta renta vitalicia, accediendo Talbor a su venta, bajo la condición de que su composición no fuera divulgada hasta su fallecimiento, cuando se produjo este en 1661, el rey difundió la composición de la ‘medicina de Talbor’ a la comunidad científica de la época, comprobándose que su principal componente era el polvo de la corteza de quina.

Los primeros estudios botánicos y la descripción del árbol de la quina se realizaron en 1738; se deben al naturalista francés Charles Marie de la Condamine (1701-1774), partícipe, junto a los astrónomos españoles Jorge Juan (1713-1773) y Antonio de Ulloa (1716-1795), en la expedición científica organizada por la Academia de Ciencias de París para medir el arco meridiano y confirmar la teoría de Isaac Newton sobre la forma de la Tierra. Posteriormente, nuevas expediciones botánicas permitieron profundizar en el estudio de las quinas, de la mano de Hipólito Ruiz (1754-1816) y José Pavón (1754-1844), a través de la Expedición hispano-francesa al Virreinato del Perú, y de José Celestino Mutis (1732-1808) al Virreinato de Nueva Granada, se aportaron nuevos conocimientos sobre las quinas.

En 1810, el portugués Bernardino Antonio Gomes (1768-1823) aisló un principio amargo en forma de cristales, a partir del polvo de la corteza de la quina, al que llamó ‘cinconina; los trabajos realizados en 1819 por el químico alemán Carl Runge y, en 1820, por los franceses Pierre-Joseph Pelletier (1788-1842) y Joseph B. Caventou (1795-1877) llevaron al aislamiento del sulfato de quinina a partir de la corteza de quina⁸⁶; aislado el

⁸⁵ La literatura sobre este tema es abundante; véase GONZÁLEZ BUENO, Antonio. “Mitó y leyendas en torno al descubrimiento de la utilidad terapéutica de las quinas’ En: Ángel María Villar del Fresno, Antonio L. Doadrio (eds.) *Homenaje a D. César González Gómez. Las quinas*: 37-49. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia / Fundación José Casares Gil, 2011; PUERTO SARMIENTO, Javier. “La Quina: el palo indomable. Aspectos científicos y disputas personales en el fracaso del monopolio español de la Quina durante el siglo XVIII”. En: Ángel María Villar del Fresno, Antonio L. Doadrio (eds.) *Homenaje a D. César González Gómez. Las quinas*: 50-61. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia / Fundación José Casares Gil, 2011; RODRIGUEZ ARIAS, B.; ARMENTER FERRANDO, María Cristina. “La quinina es un viejo fármaco que no cabe relegar al olvido”. *Anales de Medicina y Cirugía*, 57(249): 172-188. Barcelona, 1977; JARAMILLO ARANGO, Jaime. “Estudio crítico acerca de los hechos básicos en la historia de la quina”. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 43: 78-80. Madrid, 1949; FERNÁNDEZ ASTASIO, Balbina. *La erradicación del paludismo en España: aspectos biológicos de la lucha antipalúdica*. [Tesis doctoral dirigida por Joaquín Fernández Pérez]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2002.

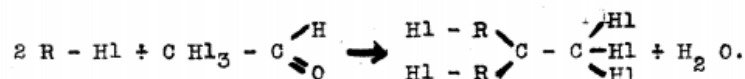
⁸⁶ CAVENTOU, Joseph-Bienaimé; PELLETIER, Pierre J. *Analyse chimique des quinquines*. Paris: Colas, 1821

alcaloide en forma de sal, el *Laboratorio Pelletier* fue pionero en su producción. Como materia prima para la obtención del alcaloide antimalárico, la demanda de corteza de quina fue incrementándose hasta el punto en que se hizo necesaria la búsqueda de nuevos ecosistemas favorables al desarrollo de los árboles productores; los holandeses e ingleses comprobaron que, en sus territorios de las Indias Orientales, se adaptaban y desarrollaban bien estos árboles, por lo que se cultivaron extensas plantaciones que abastecieron de corteza de quina a Europa y América durante gran parte del siglo XIX y mediados del XX.

La gran demanda de corteza de quina, sobre todo en periodos de guerra, y el miedo a la falta de suministro, contribuyó a estimular la investigación para conseguir antimaláricos de síntesis. La determinación de la estructura química de la quinina fue conseguida por el químico alemán Paul Rabe quien, en 1918, obtuvo quinina por síntesis parcial a partir de quinotoxina⁸⁷. En 1944 Robert B. Woodward y William E. Doering llegaron a la quinotoxina a partir de la 7-hidroxi-8-metil-isoquinoleína⁸⁸.

Álvaro Zugaza Bilbao y Joaquín Cacho y Cacho

A comienzos del año 1945, dos farmacéuticos militares, Álvaro Zugaza Bilbao y Joaquín Cacho y Cacho⁸⁹, recabaron la protección de una patente sobre un "Procedimiento de obtención de un producto farmacéutico"⁹⁰, practicado en América y Suiza, pero desconocido en España. El procedimiento se basa en que los hidrocarburos aromáticos, o sus derivados halogenados o nitrados, reaccionan con los aldehídos o aldehídos halogenados en presencia de agentes condensantes: ácido sulfúrico concentrado, ácido acético, anhídrido sulfúrico, tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio, ácido clorhídrico o bisulfato potásico, según el siguiente esquema:



NOTA: Hl = halógeno

R = Radical alquilo o arilo

Para ilustrar el procedimiento descrito, los autores exponen un ejemplo de cómo puede ser llevado a cabo: ponen a reaccionar 225 g de clorobenzol y 147,5 g de de

⁸⁷ La quinotoxina había sido obtenida por Louis Pasteur (1822-1895) en 1853, calentando la quinina de extracción natural con ácido acético.

⁸⁸ WOODWARD, Robert B.; DOERING, William E. "The total synthesis of quinine". *Journal of the American Chemical Society* 67(5): 860-874. Washington DC, 1945.

⁸⁹ Álvaro Zugaza Bilbao y Joaquín Cacho y Cacho, ambos farmacéuticos militares, fueron aprobados para su ingreso en la Escala Activa de Farmacéuticos profesionales del Ejército del Aire mediante circular de 5 de junio de 1940 (BOE 12/06/1940), fueron promovidos al empleo de Alférez Farmacéuticos Alumnos y se incorporaron al Grupo Central de Farmacia (Burgos), durante dos meses, para efectuar las prácticas del Servicio, se incorporaron el 15/06/1940; terminadas las prácticas fueron promovidos al cargo de Tenientes Farmacéuticos, con antigüedad de 01/04/1939.

⁹⁰ AHOEPM, patente de introducción 168.701, solicitada por Álvaro Zugaza Bilbao y Joaquín Cacho y Cacho, residentes en Madrid, Covarrubias 14. La solicitud de esta patente fue formalizada el 16/01/1945; fue concedida con fecha 17/01/1945; se publicó en 16/02/1945.

cloral, se digieren con 4 a 5 veces su volumen de ácido sulfúrico concentrado, con o sin adición de cloruro aluminico anhidro, se agita y se calienta entre 40 y 75° C. Se libera una masa viscosa y, a continuación, se añaden unos 5 litros de agua y se va separando un aceite que solidifica al aire en forma cristalina; se lava con agua y se recrystaliza en caliente, en una mezcla de alcohol y éter. El producto obtenido tiene forma de agujas blancas, finas, que se entrecruzan, semejantes a las del ‘sulfato de quinina’, solubles en éter y sulfuro de carbono y poco solubles en alcohol frío; su punto de fusión es de 105°-107° C y contiene un 50% de cloro.

Oswaldo Gibelli Pastine

Con fecha 2 de febrero de 1945, el italiano Oswaldo Gibelli Pastine, residente en España, entregó la documentación requerida para solicitar la protección de una patente para un invento propio sobre un “Procedimiento de obtención de un producto orgánico terapéutico, para combatir la infección palúdica y sus formas”⁹¹.

Hasta el momento de presentar su expediente de patente, el tratamiento de la infección palúdica consistía en utilizar sal de quinina, por lo general un bisulfato, por vía oral, o bien ‘Plasmoquina’ y ‘Atebrina’ [Erión], como medios suplementarios junto con la quinina; también se habían utilizado compuestos organometálicos, como ‘Stovarsol’, quino-stovarsol y otros arsenobenzoles. Todos estos medicamentos, si bien de indiscutible eficacia, “acarrear peligros o determinan síntomas molestos en el enfermo”, en palabras del autor. Para evitar estos inconvenientes, presenta un producto orgánico, empleado para combatir la infección palúdica, que resulta, además de eficaz, “inofensivo y no ofrece reparo alguno desde el punto de vista clínico y orgánico”.

El producto procede de la extracción de las hojas de laurel, mediante su tueste y pulverización. El polvo de las hojas de laurel tostadas es tratado con sustancias alcohólicas o acuosas: en un horno, se introducen las hojas de laurel y se las somete a una temperatura de 115° C, después las hojas secas se pulverizan en un molinillo hasta que queden en un polvo finísimo, el cual se traslada a unos matraces de cristal donde se añaden sustancias alcohólicas o acuosas y se somete a la mezcla a la acción lenta del calor. Las proporciones de hojas de laurel, alcohol y aguas calcáreas o minerales que entran en la combinación son variables, dependiendo de los casos y de la intensidad o modalidad de la enfermedad a combatir. Del mismo modo, al producto terapéutico obtenido se le pueden adicionar otras sustancias, como vitaminas o arseniatos.

La eficacia del producto ha sido comprobada mediante ensayos clínicos desarrollados por el Cuerpo de Sanidad Italiano en el Hospital de la Chiappella, de Génova y también fue testado en regiones endémicas del Estado del Matto Grosso en Brasil, alcanzándose en ambos casos éxitos rotundos en el tratamiento de las fiebres palúdicas, a juicio de su inventor.

⁹¹ AHOEPM, patente de invención 168.840, solicitada a favor de Oswaldo Gibelli Pastine, italiano y con domicilio en Madrid, Gurtubay 3. La descripción del procedimiento se redacta en una memoria de siete hojas mecanografiadas por una sola cara, está firmada y entregada en Madrid a 02/02/1945; la patente se concedió el 21/03/1945 y se publicó el 16/05/1945.

Vicente Arpón Sanz y Sixto Maiso Saenz

En la primavera de 1951, dos empresarios, Vicente Arpón Sanz y Sixto Maiso Saenz, entregaron en el Registro la documentación necesaria para solicitar, por veinte años, la protección de una patente para un “Procedimiento para la elaboración de un producto medicinal”⁹², de invención propia.

Para la obtención del citado producto se parte de sustancias contenidas en la palmera datilera, *Phoenix dactylifera* L., que después de su prensado, macerado y licuado, se decanta y somete a destilación fraccionada hasta obtener un extracto. Este extracto se mezcla con la composición química siguiente: alcohol etílico (C₂H₅OH) (2%), sacarosa (C₆H₁₂O₆) (2.5%), acetil-fenitilina (1-fenil-2-3-dimetil-4-isopropil-5-pirazolona (0,12%). El resultado es un producto líquido que, a tenor de lo que indican los autores de esta patente, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la fiebre de Malta.

José María Zaragoza Fabregat

En mayo de 1951, otro empresario, José María Zaragoza Fabregat, solicitó la protección de una patente para “Un procedimiento para la obtención de un producto antifebrífugo para el tratamiento de las fiebres palúdicas, malarias o maltesas, partiendo de la harina de las semillas de la leguminosa del género [*sic*] *Lupinus luteus*”⁹³.

El tratamiento para las fiebres palúdicas, malarias o maltesas, en los comienzos de la década de 1950, seguía siendo la quinina o los productos de su síntesis. Sin embargo, este tipo de preparados provocan en el paciente trastornos que obligan a suspender periódicamente el tratamiento; por otro lado, con el tratamiento a base de quininas, las fiebres se reproducen periódicamente durante algunos años, lo que ponía en evidencia que los parásitos *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* y *Laverania malariae*, alojados en los glóbulos rojos de la sangre, no se eliminan en un solo periodo, sino que se necesitan varias curas, a lo largo de varios años, especialmente para *Plasmodium vivax*. Por otro lado, dado que la quinina como los productos de su sustitución son materias caras y de importación, el autor señala el perjuicio que ello provoca en la economía nacional, originando un notable gasto de divisas.

José María Zaragoza Fabregat propone un procedimiento para la obtención de un antifebrífugo, eficaz en el tratamiento de fiebres palúdicas, aprovechando los alcaloides esparteína (C₁₅H₂₆N₂) y lupinina (C₉H₁₆N.CH₂.OH), presentes en las semillas del altramuz amarillo, *Lupinus luteus* L., una planta de gran producción nacional y de libre venta en el mercado español.

⁹² AHOEPM, patente de invención 197.823, solicitada, por veinte años, a favor de Vicente Arpón Sanz y Sixto Maiso Saenz, ambos de nacionalidad española, con domicilio en Logroño: Cervantes 15 y Queipo de Llano 15, respectivamente. El procedimiento se describe en una memoria de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, entregada y firmada en Madrid, a 10/05/1951; la patente fue concedida el 24/07/1951 y publicada el 01/09/1951.

⁹³ AHOEPM, patente de invención 197.835, solicitada por José María Zaragoza Fabregat, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Avenida de José Antonio 550. El procedimiento va descrito en una memoria de cinco páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; se entregó la documentación el 05/05/1951, la patente se otorgó el 09/02/1952 y quedó publicada el 16/02/1952.

Primeramente selecciona y limpia las semillas, después las someten a una desecación suave, a una temperatura no superior a 110° C, entre 30 minutos y ocho horas, dependiendo de su contenido en agua, hasta que éste quede reducido a una proporción de entre un 2%-20%, sin que se alteren las sales alcaloideas que contienen en estado natural. A las semillas así tratadas, se les quita la cáscara, antes de reducirlas a harina fina o granulada en el grado que se desee. Así se obtiene un producto rico en los alcaloides esparteína (0,1%-0,9%) y lupinina (0,05%-1%), en forma de sales alcaloídicas.

El producto resultante es un polvo amarillento, de sabor amargo, que puede mezclarse con azúcar, glucosa u otro edulcorante para mejorar sus propiedades organolépticas, así como añadirsele almidón o cualquier otro producto de carga, como vehículo adecuado para ser administrado al paciente.

Juan Abelló Pascual: Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló

A comienzos de 1955, Juan Abelló Pascual, en representación de la 'Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, presentó ante el Registro de la Propiedad Industrial la documentación precisa para solicitar una patente de invención sobre un "Procedimiento para disminuir la acidez actual de las disoluciones de canfosulfonato ácido de quinina"⁹⁴.

Las sales neutras de quinina son muy poco solubles en agua, por lo que para inyectar por vía intravenosa, intramuscular o hipodérmica una cantidad suficiente de principio activo es necesario utilizar volúmenes muy grandes de disolución. Sin embargo, algunas sales ácidas de quinina, entre las que se encuentra el canfosulfonato ácido de quinina, son muy solubles en el agua, pero su propio carácter ácido es un inconveniente para su empleo, ya que no pueden inyectarse disoluciones con un exceso de acidez sin perjudicar al organismo.

El solicitante reivindica un procedimiento para neutralizar, en parte, el exceso de acidez y así aprovechar las cualidades terapéuticas de estas sales de quinina y poder formularlas de modo que sigan siendo solubles. Abandona la idea de neutralizar directamente con un álcali, ya que la sal neutra que se forma es muy insoluble y precipitaría la disolución; propone resolver el problema con el empleo de un agente capaz de amortiguar la acidez y que al mismo tiempo aumente la solubilidad de la sal ácida, para que esta no precipite. Según el autor, el producto idóneo es el canfosulfonato de cal, el cual aumenta mucho la solubilidad del canfosulfonato ácido de quinina y, al mismo tiempo, amortigua la acidez total, puesto que la sal cálcica neutra presenta un pH más elevado que la sal ácida de quinina⁹⁵.

⁹⁴ AHOEPM, patente de invención 220.310, solicitada por Juan Abelló Pascual, domiciliado en Madrid, Vinaroz 5. El procedimiento se describe en una memoria de tres hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, firmadas y entregadas en Madrid, el 24/02/1955; la patente se concedió el 15/11/1955 y fue publicada el 01/01/1956.

⁹⁵ El autor presenta un ejemplo ilustrativo: una disolución al 5% de canfosulfonato ácido de quinina presenta un pH de 2,3 marcadamente ácido, pero si se prepara una disolución con la misma cantidad de canfosulfonato ácido de quinina y el 10% de canfosulfonato de calcio, se obtiene un pH de entre 3-4, una acidez más tolerable, sin que se produzca la precipitación de la sal neutra de quinina.

1.2. Polvos y derivados de plantas medicinales

Las plantas medicinales se han venido utilizando, como recursos terapéuticos, desde la Prehistoria; a lo largo de la Historia, el hombre ha ido aprendiendo a servirse de los elementos que la Naturaleza ponía a su disposición para curar el dolor y tratar las enfermedades, todo ello ha contribuido a la disposición de un arsenal de drogas vegetales útiles, que muchas veces ha servido de modelo a la industria farmacéutica más moderna para la síntesis y obtención de moléculas farmacológicas, análogas a las que se encuentran de modo natural en las plantas, o derivadas de ellas.

1.2.a. Polvo de manzanas

Fernando Suárez Fernández

Durante el primer trimestre de 1942, Fernando Suárez Fernández entregó en el Registro una memoria donde describía un “Procedimiento para la obtención de polvo de manzanas”⁹⁶, procedimiento de invención propia, para el que solicitaba la protección de una patente; su objetivo era poder conservar, por un tiempo indefinido estas frutas, de modo que puedan aplicarse bien como medicamento en las afecciones intestinales bien como alimento en forma de compota.

La pulpa de las manzanas es sumamente alterable, se oxida al simple contacto con el aire, alterando su aspecto y sus cualidades. Con el fin de evitar su oxidación, las manzanas limpias, peladas y sin semillas se cortan en rodajas de 1 cm, aproximadamente, y se sumergen en una disolución de bisulfitos alcalinos o alcalinotérreos al 1%, o bien se introducen en una cámara con gases sulfurosos durante unos 15 minutos. A continuación, se colocan las rodajas en bandejas y éstas, sobre vagonetas, se introducen en una cámara cerrada por donde circula una corriente de aire a 50-70° C, hasta que las manzanas estén secas. Hay que tener en cuenta que las manzanas contienen sustancias pécticas que podrían hacerse gomosas, lo que impediría la pulverización de las rodajas por apelmazamiento; para evitar este inconveniente, el autor propone ir graduando la temperatura de menor a mayor, el tiempo de exposición y la corriente de aire, dependiendo de la calidad de las manzanas y de su contenido en jugos, para que las rodajas adquieran cierta contextura, que facilite la pulverización por medio de molinos adecuados.

1.2.b. Derivados de la algarroba

Antonio Colomer Pujol

El primero de septiembre de 1945, Antonio Colomer Pujol solicitó la concesión de una patente de invención por “Un procedimiento para el tratamiento industrial de la algarroba, a los fines de obtención de productos aplicables a usos terapéuticos,

⁹⁶ AHOEPM, patente de invención 156.089, solicitada por veinte años, a favor de Fernando Suarez Fernández, residente en La Coruña. La descripción del método ocupó cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras. La solicitud se entregó el 19/02/1942, la patente se concedió el 22/01/1943 y el 16/04/1943 fue publicada la concesión de la patente.

dietéticos e industriales”⁹⁷. El procedimiento que se describe tiene por objeto el aprovechamiento integral del fruto y de la semilla de este árbol de la familia de las Leguminosas, el algarrobo, *Ceratonia siliqua* L.⁹⁸, y la obtención de productos derivados con aplicaciones terapéuticas, dietéticas e industriales. Del fruto se va a obtener un líquido adecuado para usos terapéuticos y dietéticos y, de las semillas, un polvo que, a tenor de lo que afirma el autor, sirve para proporcionar soluciones estables y de viscosidad duradera, aprovechable para la preparación de medios de cultivo para trabajos de bacteriología.

La composición de la legumbre entera de la *Ceratonia siliqua* L. que presenta el autor de esta memoria es: agua (19,7%), proteínas (5,5%), grasas (0,8%), sacarosa (23,0%), glucosa (11,0%), materias fibrosas (7,8%), cenizas (2,5%) y materias no determinadas (24,1%). En la vaina encuentra gran cantidad de azúcares y otros hidratos de carbono, como la carubina, sustancia también contenida en las semillas, de composición semejante a la celulosa, que hidrolizada por un fermento presente en las semillas, la carubinas, se convierte en carubinosa, un azúcar semejante a la dextrosa, con consistencia de jalea, capaz de aportar viscosidad y útil para preparar medios de cultivo.

En el método que describe, se siguen dos líneas distintas, por un lado se trata el fruto o pulpa y por otro las semillas, para lo cual, el primer paso sería la separación automática de ambas estructuras.

Una vez separado el fruto, se reduce a pulpa, se eliminan las materias fibrosas, parte de las proteínas, las materias colorantes y todo el armazón celulósico, obteniéndose un producto de densidad 1,6 formado por azúcares y elementos vitamínicos inalterados, principalmente del grupo B. El fruto en pulpa se introduce en una batería de extractores montados en serie, se llenan de agua y se deja en contacto 24 horas, después se eleva la temperatura hasta 50º C, a los líquidos procedentes de este tratamiento se les añade cal viva para eliminar las materias proteicas y los azúcares invertidos, al cabo de un tiempo, se precipita el exceso de cal mediante anhídrido carbónico, proceso que se repite dos veces y finalmente se hace circular por la masa líquida una corriente de anhídrido sulfuroso. Los líquidos así obtenidos, se decoloran con carbón animal, se filtran y se concentran al vacío y a 40º C hasta que adquieran una densidad de 1,30

Por otro lado, las semillas se reducen a polvo grueso, se extrae la grasa que contienen por medio de un disolvente adecuado en un aparato extractor; después, con vapor de alcohol, a 2 atmósferas de presión, durante media hora, se estabilizan, siguiendo un procedimiento que el autor denomina ‘procedimiento del Dr. Colomer y Pujol’; se desecan a 125º C y se dejan enfriar; una vez frías, se muelen para convertirlas en polvo impalpable.

⁹⁷ AHOEPM, patente de invención 170.875, solicitada a favor de Antonio Colomer Pujol, de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona. La memoria descriptiva del procedimiento ocupa seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Madrid y entregada el 01/09/1945; la patente se concedió el 06/09/1945 y su publicación ocurrió el 16/10/1945.

⁹⁸ El autor especifica en la memoria que *Ceratonia siliqua* L., es un árbol propio de regiones templadas del litoral mediterráneo, que produce un fruto, la algarroba, distinto del producido por otra Leguminosa, *Vicia monantha* Retz., de la zona montañosa de Castilla, donde se utiliza para el alimento del ganado.

Ambos productos obtenidos, el líquido procedente de la pulpa del fruto y el polvo procedente de las semillas, pueden ser utilizados para aplicaciones farmacéuticas, dietéticas e industriales.

1.2.c. Derivados del regaliz: *Glycyrriza glabra* L.

Bonhora Castells, Rich y Bonhora Hermanos S.L.

En el verano de 1941, los responsables de la empresa *Bonhora Castells, Rich y Bonhora Hermanos S.L.* presentaron, ante el Registro de la Propiedad Industrial, la documentación requerida para solicitar la protección de una patente sobre un “Nuevo procedimiento de preparación de los rizomas del regaliz”⁹⁹, de invención propia.

En aquel momento las raíces y tallos del regaliz se expendían en forma natural, cortados en trozos que eran masticados para degustar su jugo dulce y mucilaginoso y de altas cualidades medicinales como pectoral y emoliente. Siendo conscientes del elevado consumo que la población hacía del regaliz, los solicitantes pensaron en preparar los rizomas del regaliz de forma que se mejorara su presentación, fuera más agradable al paladar y resultara más fácil y cómodo de usar.

Para ello cortaban las raíces o rizomas de la planta en pequeñas porciones regulares, que cubrían con una capa uniforme de azúcar, almíbar o envoltivo similar con alguna sustancia que presentara además propiedades medicinales, quedando en forma de pastillas o caramelos, que podían envolverse en papel para su venta al público.

Francisco Bofill Mora

Con fecha 27 de octubre de 1947, Francisco Bofill Mora solicitó una patente de invención, por veinte años, por un “Nuevo procedimiento físico-químico-biológico para el aprovechamiento integral de las raíces y rizomas de la planta *Glycyrriza glabra* L.”¹⁰⁰. Comienza la memoria con una introducción donde el autor, ‘llevado de espíritu patriótico’, ensalza las ventajas que su procedimiento aportará a la economía nacional, imbuida de aires autárquicos:

“Llevados de nuestro espíritu patriótico y con el afán incansable de mejorar los métodos empleados en la industria nacional, con la finalidad de aumentar su potencia económica y evitar, en lo posible, las importaciones extranjeras, incrementando incluso la exportación, hemos descubierto y ensayado el nuevo procedimiento para el aprovechamiento integral de las raíces

⁹⁹ AHOEPM, patente de invención 154.472, solicitada a favor de la razón social española, domiciliada en Barcelona, *Bonhora Castells, Rich y Bonhora Hermanos S.L.* La memoria descriptiva del procedimiento objeto de la patente consta de tres hojas foliadas, escritas por una sola cara. La patente se solicitó el 30/08/1941 y fue concedida el 02/11/1942, quedando definitivamente publicada el 16/04/1943.

¹⁰⁰ AHOEPM, patente de invención 180.274, solicitada por Francisco Bofill Mora, técnico industrial, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Zaragoza 82. La memoria descriptiva de este procedimiento consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; está firmada y entregada en Madrid, el 27/10/1947, la patente se concedió al día siguiente, el 28/10/1947; se hizo pública el 01/12/1947.

y rizomas de la regaliz, que constituye el objeto de la presente solicitud de Patente de Invención”.

Se trata de un procedimiento que permite el aprovechamiento integral de las raíces y rizomas de la planta del regaliz, *Glyzyrriza glabra* L., de las que el autor se propone obtener, sucesivamente, cuatro productos: extracto seco; alcohol; fibras poco lignificadas, de aplicación en la fabricación de papel, cartón y derivados de la celulosa; y solución acuosa, rica en amino-ácidos y productos nitrogenados, aplicables a la obtención de extractos alimenticios o de abonos agrícolas solubles.

El proceso al que somete a las raíces y rizomas del regaliz parte de una desfibrilización inicial; luego se maceran, hasta agotamiento, en agua tibia, si se hiciera a la temperatura de ebullición, el sabor resultaría desagradable. El extracto acuoso obtenido se filtra y evapora, a sequedad, a baja temperatura; así se obtiene el extracto seco de regaliz.

Para rentabilizar el método, es posible aprovechar industrialmente el residuo sólido que queda; para ello se mezcla, con agua, en una cantidad comprendida entre 5-10 veces el peso del residuo y se añade un ácido mineral, sulfúrico o clorhídrico, en la proporción de un 5%, hasta la mitad del peso del mismo, o una cantidad igual de un producto diastásico. Después se calienta a 60-70º C en recipiente abierto o bien, si se emplea ácido, se hierve en autoclave a una presión de 3-4 atmósferas. Se prosigue el tratamiento hasta que dos muestras extraídas con un intervalo de una hora presenten la misma cantidad de azúcar reductor en la prueba del licor de Fheling. El producto, tanto líquido como sólido, obtenido del paso anterior, se enfría a 28º C y se somete a fermentación alcohólica en medio ácido con sulfúrico, clorhídrico u otro ácido mineral u orgánico adecuado; al producto obtenido de esta fermentación se le neutraliza y se somete a destilación para obtener el segundo producto: alcohol. El residuo de la destilación se centrifuga para separar un agua cargada de aminoácidos y otros productos nitrogenados, de una masa de fibras celulósicas poco lignificadas, tercero y cuarto de los productos citados al principio de la memoria. De 100 kg de raíces y rizomas de regaliz seco, se obtienen, aproximadamente, los siguientes productos: extracto seco de regaliz: 25 kg, alcohol de 85º: 20 litros; fibras celulósicas poco lignificadas secas: 25 kg; y aguas cargadas de aminoácidos y materias nitrogenadas: cantidad variable, según la dilución a que se trabaje.

000

Apenas un mes más tarde, Francisco Bofill Mora solicitó registrar un certificado de adición por unas “Mejoras en el objeto de la patente principal número 180.274, por un nuevo procedimiento físico-químico-biológico para el aprovechamiento integral de las raíces y rizomas de la planta *Glyzyrriza glabra*”¹⁰¹. En el transcurso de la puesta en marcha y desarrollo de la patente de invención anterior, para su explotación industrial, se detectaron algunos inconvenientes que hacían más difícil el avance de los productos en el mecanismo de producción, debido a obstrucciones en el aparato destilador; en vista de ello, se estudiaron y ensayaron métodos para obviar esta dificultad,

¹⁰¹ AHOEPM, certificado de adición 180.733, solicitado por Francisco Bofill Mora, técnico industrial, residente en Barcelona, Zaragoza 82. Las mejoras presentadas se describen en una memoria de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; está firmada en Barcelona y se entregó en el Registro el 19/11/1947; la patente fue concedida el 03/12/1947 y se publicó el 01/01/1948.

consiguiéndose, no solo resolver el problema, sino también rentabilizar el procedimiento al ahorrar combustible y además se beneficia la disgregación y deslignificación de las fibras, hasta el punto de que quedan aptas para su aplicación a la industria textil, mejoras que constituyen el objeto de este certificado de adición.

El ahorro de combustible se consigue trabajando a temperatura ambiente y no a 60-70° C con que se realizaba el tratamiento ácido o diastásico del proceso del procedimiento anterior. Para evitar que el residuo sólido atasque el destilador, se le introduce en una centrífuga para separar la parte sólida de la líquida; a continuación se hace un lavado de la parte sólida y las aguas de loción se reúnen con el líquido centrifugado anterior, sometiendo al conjunto líquido a una fermentación alcohólica en baño ácido; el producto resultante, al ser destilado, ya no obstruirá el destilador.

Estos procedimientos se incluyen en este epígrafe al ser métodos de obtención del extracto seco de regaliz, producto de interés farmacéutico, aunque queden fuera de nuestro objetivo los procesos de aprovechamiento integral de los residuos generados que, hasta el momento, sólo eran desperdicios usados como estiércol aunque, con las mejoras presentadas, se consiguen utilizar para otras industrias como la textil o la papelera, consiguiéndose mejorar la rentabilidad del procedimiento de obtención del extracto seco de regaliz.

Fermín Vázquez López

En la misma línea, Fermín Vázquez López presentó, en la primavera de 1951, una solicitud de patente sobre un “Procedimiento para el aprovechamiento de subproductos vegetales en la fabricación de extracto de regaliz”¹⁰², de invención propia.

Visto que la industria del regaliz, extracto de *Glycyrriza glabra* L., generaba muchos residuos, en principio sin más utilidad que su uso como combustible o como estiércol, y como estos residuos estaban formados por lignina y celulosa, se pensó en transformar estos materiales en productos de interés práctico, como el alcohol u otros que pudieran emplearse como medio nutritivo en la preparación de levaduras, siendo este el objeto de la patente.

Para ello trata la pulpa agotada, rica en lignina y celulosa, con un ácido para producir una sacarificación de la celulosa, quedando la lignina inalterada. Terminada la sacarificación, se filtra y separa la lignina de los líquidos ácidos, constituidos por una disolución de azúcares reductores, que se neutralizan con cal, y pueden transformarse, por fermentación, en alcohol o emplearse como medio nutritivo en la preparación de levaduras.

1.2.d. Principios activos hipoglucemiantes contenidos en *Centaurea salmantica* L.

Ángel Mallol García

¹⁰² AHOEPM, patente de invención 197.944, presentada a favor de Fermín Vázquez López, con residencia en Madrid, calle de Francisco Suarez 17. La memoria descriptiva está firmada en Madrid, a 14/05/1951; se concedió el 07/06/1951 y fue publicada el 01/07/1951.

A comienzos del año 1951, Ángel Mallol García, doctor en Farmacia, presentó ante el Registro una memoria descriptiva que acompañaba a una solicitud de patente, por un método propio, relativo a un “Procedimiento para la obtención de un producto medicinal para combatir la hiperglucemia y la glucosuria humanas por vía digestiva”¹⁰³.

En el año 1922, tras el aislamiento de la insulina, se pensó que se había resuelto el problema de la diabetes mellitus; sin embargo, la insulina no cura la enfermedad, sino que la trata, requiriéndose la administración de inyecciones de un modo continuo y a dosis adecuadas al nivel de glucosa en el organismo, para mantener controlada la enfermedad.

Según relata el autor en la memoria, existía la creencia de que, en algunas especies del género *Centaurea* L., existía un principio antidiabético; incluso en el primer decenio del siglo XX se comercializaba en España un medicamento de pretendida utilidad terapéutica antidiabética preparado con *Centaurea polymorpha* Lag.; posteriormente, se estudió, tanto en España como en otros países, las acciones hipoglucemiantes de distintos extractos de *Centaurea salmantica* L., así como de otras especies vegetales, tales como la *Ipomea batatas* (L.) Lam., *Lagestroemia speciosa* L., *Andropogon citratus* (DC.) Stapf., entre otras plantas utilizadas por los indígenas filipinos para tratar la diabetes; llegando el solicitante a la conclusión de que, con extractos vegetales de distintas plantas, podía obtenerse una acción hipoglucemiante de más o menos intensidad. Tras esta revisión, el autor se planteó obtener una sustancia, de administración oral, capaz de combatir la hiperglicemia y la glucosuria humanas.

Esta sustancia la obtiene por maceración de las cabezuelas de *Centaurea salmantica* L. y algunos órganos de otras plantas, con agua acidulada con ácido acético al 1%; a las 24 horas separa y filtra el líquido obtenido, éste se concentra en baño maría hasta que ‘cada centímetro cúbico corresponda a un gramo de planta’; una vez concentrado, se vuelve a filtrar, obteniéndose finalmente un líquido al que el autor atribuye las propiedades siguientes: es estable, ya que no sufren alteración sus propiedades químicas ni biológicas por la acción del tiempo; no presenta acción tóxica; es de acción persistente; regula, en el organismo humano, el metabolismo de los hidratos de carbono; y presenta una acción hipoglucémica y de eliminación de la glucosuria cuando se administra por vía oral a personas diabéticas.

El autor explica el mecanismo de la acción antidiabética del principio activo obtenido, por formar parte del grupo prostético de una ‘cozimasa’ tisular que, junto con la insulina pancreática, regula la transformación glucosa-glucógeno en el músculo; además, según el autor, este principio activo aislado de *Centaurea salmantica* L., ayuda a la insulina segregada a metabolizar los hidratos de carbono que lleva la dieta alimenticia.

1.2.e. Principios activos contenidos en *Ammi visnaga* (L.) Lam.

Industrial Farmacéutica de Levante S.A.

¹⁰³ AHOEPM, patente de invención 196.224, solicitada por Ángel Mallol García, residente en Granada, Imprenta 1, 3º C. Describe su procedimiento en noventa y ocho líneas escritas en cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, en una memoria firmada y entregada en Madrid, el 22/01/1951; la patente fue concedida el 14/04/1951 y se hizo pública el 01/06/1951.

Los representantes de la empresa *Industrial Farmacéutica de Levante* solicitaron, en la primavera de 1951, la protección de una patente por “Un procedimiento para la obtención de la 2-metil-5, 8-dimetoxi-6,7-furano-cromona cristalizada”¹⁰⁴.

La 2-metil-5,8-dimetoxi-6,7-furano-cromona cristalizada es un principio activo contenido en la semilla de *Ammi visnaga* (L.) Lam.; una sustancia también llamada ‘khellin’. Para obtener el ‘khellin’ se somete, a las semillas pulverizadas de esta planta, a un proceso de extracción con disolventes en distintas fases, empleando: alcohol etílico, alcohol metílico, éter y cloroformo, en caliente. Seguidamente se procede a la destilación de los disolventes para obtener sus extractos que, al dejarlos reposar, se separan en dos capas: la superior está formada por productos grasos y la inferior, mucho más densa, contiene los principios activos de la semilla. Para separar el ‘khellin’, se trata a esta masa con cloroformo en caliente, éste disuelve el ‘khellin’; posteriormente se separa el cloroformo y queda como residuo una masa pastosa que es tratada con metanol en caliente, se deja reposar para lograr la precipitación del ‘khellin’, el cual se separa por centrifugación y filtración a presión. Finalmente, el ‘khellin’ bruto se purifica, por repetidas y sucesivas cristalizaciones en distintos disolventes, tales como alcohol metílico, benceno, toluol y cloroformo, hasta conseguir un ‘khellin’ limpio y cristalizado en forma de agujas, de color pajizo brillante y homogéneo, sin olor, de sabor amargo, muy poco solubles en el agua y algo más en disolventes orgánicos generales, con un punto de fusión de 154º C.

A partir de estos productos, los mismos solicitantes desarrollaron unos “Perfeccionamientos en los métodos para la obtención de un derivado de la dimetoxi-5-8-metil-2-furano-(6,7,2’,3’)-cromona”¹⁰⁵, método para el que solicitaron la protección de una patente de invención.

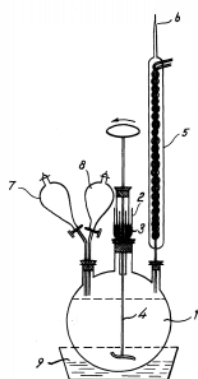
Para obtener estos derivados operan de acuerdo con un método desarrollado en tres fases: en la primera y segunda trabajan de acuerdo con el método desarrollado por V.V. Sreerama Murti y T.R. Seshadri en 1949¹⁰⁶, con ello obtienen un derivado quinónico por medio de la oxidación del dimetoxi-metil-furano-cromona bajo la acción del ácido nítrico concentrado, en la siguiente fase se reduce el producto con ácido sulfuroso para conseguir un derivado difenólico. Es aquí donde reside la original de este procedimiento, basado en la copulación del difenol con el dietil-amino-etano, para obtener el producto final: dietil-amino-etoxi-8-hidroxi-5-metil-2-furano-(6,7,2’,3’)-

¹⁰⁴ AHOEPM, patente de invención 197.901, solicitada a favor de la razón social española, *Industrial Farmacéutica de Levante S.A.*, con domicilio social en Barcelona, Mallorca 216. La descripción del procedimiento se desarrolla en una memoria de cuatro hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara; está firmada y presentada en Madrid, a 17/05/1951. La patente le fue concedida el 06/06/1951 y publicada el 01/07/1951.

¹⁰⁵ AHOEPM, patente de invención 236.084, registrada a favor de la razón social española *Industrial Farmacéutica de Levante S.A.*, con domicilio en Barcelona. La memoria descriptiva presentada consta de ocho hojas, acompañadas de una lámina de dibujos; se presentó en el Registro, junto con la documentación precisada, el 15/06/1957, la patente requerida se concedió el 12/07/1957 y la resolución final se publicó el 16/12/1957.

¹⁰⁶ MURTI, V.V. Sreerama & SESHADRI, T.R. “Nuclear oxidation in flavones and related compounds. Part XXI. Another synthesis of nobiletin”. *Proceedings of the Indian Academy of Sciences - Section A*, 30(1): 12-14. Bengaluru, 1949, que los autores conocen a través de la sinopsis publicada en *Chemical abstract*, [1950]: 5875, según ellos mismos señalan en la memoria de patente.

chromona, para el desarrollo de esta última fase se requiere una instalación de un matraz de diez litros, cuya estructura es descrita e iconografiada en la memoria de patente:



Matraz de vidrio, de diez litros [1], con tres tubuladuras; en la boca central se instala un agitador mecánico [2] con cierre de mercurio [3] y cuyo vastago [4] alcanza hasta dos centímetros del fondo del matraz; en una boca lateral se aplica un refrigerante de reflujo [5] de 70 cm de longitud, terminado en punta afilada [6]; por la tercera tubuladura se hacen entrar los terminales de dos ampollas de bromo [7, 8] de un litro de capacidad cada una.

1.2.f. Conservación de plantas aromáticas medicinales

Luis Blanco Melcior

A comienzos de 1953, el empresario catalán Luis Blanco Melcior, inició expediente para solicitar una patente con el fin de proteger un “Procedimiento para la preparación y conservación de plantas aromáticas”, resultado de su propio trabajo e invención¹⁰⁷, destinado a mejorar la estabilidad de los principios activos de las plantas aromáticas, así como para favorecer la exactitud en la dosificación de las mismas y lograr, a la vez, ahorrar espacio en su transporte y almacenamiento.

Las plantas aromático-medicinales, de las que se extraen principios de aplicación en la industria químico-farmacéutica, es importante que, una vez recolectadas, se mantengan estables y no se alteren ni se enrancien los aceites esenciales que contienen, para ello, sería muy conveniente reducir a un mínimo la superficie de contacto de la planta con el aire, evitando su oxidación y deterioro; con este fin, las plantas se reducen, por presión, a un volumen relativamente pequeño, preparándose en forma de bloques comprimidos o pastillas, que pueden protegerse con un envoltorio impermeable que asegure la protección de la preparación. La operación de compresión puede combinarse con un dosificado mecánico. Con este procedimiento, además de proteger y evitar el deterioro de las plantas, la reducción de volumen facilita considerablemente el almacenado y el transporte.

El procedimiento seguido por el autor es el siguiente: una vez recolectadas, las plantas aromáticas se desecan en la obscuridad, a una temperatura que no exceda de 35º C, en cámaras apropiadas; una vez desecadas se molturan, tamizan y se pasan a una mezcladora en la que se pueden añadir diversas sustancias, dependiendo de las aplicaciones a que se destinen: si se destinan a la extracción a escala industrial de sus principios esenciales, se añadirán sustancias que las protejan frente a mohos, microorganismos e incluso de los insectos; si se trata de plantas aromáticas medicinales

¹⁰⁷ AHOEPM, patente de invención 207.653, solicitada a nombre de Luis Blanco Melcior, domiciliado en Barcelona, Avenida Generalísimo Franco 440. El autor describe el procedimiento en una memoria de cinco páginas escritas por una sola cara. La fecha de solicitud que aparece en el expediente es el 29/01/1953, la de su concesión el 13/02/1953 y la de su publicación el 16/03/1953.

destinadas a la preparación de infusiones, se adicionarán edulcorantes, como azúcares o sacarina, y también se pueden añadir otros productos medicamentosos que complementen la acción terapéutica de la planta. Una vez molida, tamizada y mezclada, se pasan las plantas medicinales, a través de unos mecanismos dosificadores o pesadores automáticos, a unos moldes para formar los bloques o pastillas finales, en los que, mediante unas prensas apropiadas, se les somete a una presión de unas 20 atmósferas, en un ambiente con un grado higrométrico bajo, para que no se alteren sus propiedades; con esta compresión se reduce el volumen de la planta aproximadamente un 10%. Los bloques o pastillas obtenidos son después sometidos a la acción de los rayos ultravioleta, con la finalidad de asegurar la estabilidad de los principios activos de la planta. Finalmente, se acondicionan con envoltorios a base de papeles impermeables, papeles metálicos o en envases herméticos que permitan su conservación prolongada fuera del contacto del aire y de la humedad, para evitar toda posible alteración.

1.3. Pigmentos

1.3.a. Clorofila

Laboratorio PEN S.A.

Los representantes de la empresa valenciana *Laboratorios PEN S.A.* entregaron, en el verano de 1954, una solicitud para obtener el privilegio de una patente sobre “Un procedimiento para la obtención de Clorofila”¹⁰⁸, de invención propia. En la memoria, los autores realizan una revisión de los métodos de obtención de clorofila que se habían utilizado desde los trabajos fundamentales de Richard Martin Willstätter (1872-1942) y Hans Fischer (1881-1945); así, pasan revista a procesos como la percolación y la extracción continua y sucesiva, usando disolventes variados, como el alcohol etílico desnaturalizado, benceno, hexano y otros hidrocarburos, unas veces en frío y otras en caliente. Otros métodos utilizados obtenían la clorofila junto a otros colorantes naturales de la planta, haciendo la extracción con hexano y separando luego los pigmentos, por absorción cromatográfica, con carbón activado y eluyendo la columna con una mezcla de benceno y alcohol isopropílico.

Intentando rentabilizar el método y utilizar productos disponibles en el mercado nacional, los solicitantes describen su propio procedimiento, que comprende las siguientes etapas:

- 1º. Secado de la planta verde, alfalfa, ortiga, hojas de naranjo, etc., bajo corriente de aire a 70-90º C, hasta que el contenido de agua sea solo de 1 a 5%.
- 2º. Trituración de la planta seca en un molino de martillos hasta que quede reducida a una harina.
- 3º. Extracción de la harina, previa adición de sulfato de cobre en solución acuosa concentrada, con alcohol etílico en frío hasta agotamiento del colorante verde.
- 4º. Destilación del disolvente.
- 5º. Extracción del residuo con benceno, decantación y secado de la solución.

¹⁰⁸ AHOEPM, patente de invención 215.344, solicitado, por veinte años, a favor del *Laboratorio PEN S.A.*, con domicilio social en Valencia, Mar 23. El procedimiento se expone en una memoria de seis hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara, firmada en Madrid a 09/08/1954. Consta como fecha de concesión de la patente el 01/12/1954 y la de su publicación el 16/01/1955.

6º. Destilación del benceno en baño de vapor hasta eliminación total del hidrocarburo.

Las dos primeras fases, de secado y trituración, se realizan según los procedimientos habituales de la industria, sin ninguna otra novedad que merezca ser descrita. La tercera fase, de extracción, se realiza en un tanque con fondo perforado y provisto de un filtro y un agitador; la mezcla de alcohol etílico frío y harina, al cabo de 30-60 minutos, se somete a presión y se hace pasar a través del fondo perforado; la solución filtrada se lleva a un segundo extractor, semejante al anterior, que contiene una nueva carga de harina seca, con la que se mezcla por agitación; pasados 30-60 minutos se saca por presión, tal como se realizó con anterioridad, así la solución alcohólica filtrada se va enriqueciendo cada vez más en clorofila; una vez saturada esta solución, tras su evolución por la batería de extractores, se lleva a un destilador de cobre para la separación del disolvente y la recuperación del mismo; con esta técnica de extracción en frío se consigue reducir extraordinariamente la cantidad de sustancias extrañas disueltas y un producto final de mayor pureza. La cuarta fase de destilación de la solución alcohólica de clorofila se desarrolla en un calderín de cobre, calentando exteriormente con vapor de agua; así se recupera el alcohol, que queda listo para reutilizarse de nuevo en el proceso de extracción, y deja como residuo una masa aceitosa, a la que se añade benceno y, tras agitación, se extrae la clorofila que pasa al disolvente; después de una decantación y secado, se obtiene una solución bencénica fuertemente coloreada, que se destila para eliminar el disolvente. En el calderín queda un residuo negro, en forma de pasta espesa, muy rica en clorofila; esta masa se fluidifica con un 18-20% de su peso en alcohol de 96º y, en caliente, la masa homogénea, tal como queda, se comercializa como ‘clorofila soluble en grasas’ con un título del 65-70%; es estable y soluble en aceites, grasas y disolventes orgánicos, da un color verde-azul y está formada por tres partes de ‘clorofila a’ y una parte de un producto de su oxidación natural o ‘clorofila b’. La valoración de la clorofila se realiza por colorimetría con el fotómetro de ‘Pulfrich’, tomando como patrón una muestra garantizada de clorofila pura.

1.4. Sustancias inhibidoras vegetales

Guillermo Gefaell Goróstegui

El industrial Guillermo Gefaell Goróstegui presentó, en marzo de 1948, una solicitud de patente sobre un “Procedimiento para la obtención de sustancias inhibidoras vegetales”¹⁰⁹. En la línea de otra patente presentada por el mismo solicitante meses atrás, sobre la obtención de sustancias inhibidoras vegetales destinadas a aplicaciones en el campo de la industria agroalimentaria, aprovechando la propiedad que presentan estas sustancias de retardar o impedir el crecimiento y desarrollo de bacterias y hongos, responsables de fermentaciones indeseables

¹⁰⁹ AHOEPM, patente de invención 182.982, solicitada por Guillermo Gefaell Goróstegui, con domicilio en Santa Teresa 6, en Madrid. La memoria en la que describe el procedimiento consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara; está firmada y entregada en Madrid, el 20/03/1948; tras una somera evaluación de la documentación, la patente fue concedida el 24/03/1948; esta concesión se hizo pública el 16/05/1948.

causantes del deterioro del alimento¹¹⁰. Según esta patente previa, estas sustancias inhibidoras vegetales se obtienen a partir de materias vegetales, tales como semillas de Quenopodiáceas, raíces de rábano, embriones de semillas de gramíneas y escutelo y endospermo de plantas, aislándolas por extracción con purificación y concentración posterior. En la nueva patente extiende su aplicación a otros procesos tales como la conservación de productos alimenticios, frutas, verduras, grasas y mantequilla, por un mecanismo inhibidor del crecimiento de hongos y bacterias.

Además de estas aplicaciones en el campo agroalimentario que, en principio, quedan fuera de nuestro interés, el solicitante amplía las aplicaciones de los productos inhibidores vegetales al campo de la terapéutica ya que, según él, estas sustancias poseen un efecto antibacteriano de aplicación, por ejemplo, en la lucha contra la tuberculosis, impidiendo el desarrollo de microorganismos en el organismo humano. Además, comenta el autor, por su actividad inhibidora sobre compuestos estimulantes, como por ejemplo la biotina (capaz, a juicio del autor, de provocar enfermedades graves, como el cáncer, al acumularse en el organismo), pueden tener aplicación estas sustancias inhibidoras vegetales, como productos farmacéuticos para el tratamiento profiláctico y, según sus palabras, hasta cierto punto también curativo, en enfermedades causadas en el organismo humano por la acumulación de sustancias activas, como en el caso del cáncer.

El procedimiento de obtención descrito parte de material vegetal fresco, sin secarlo, que se tritura finamente y se somete a una digestión con fermentos que descomponen las materias proteínicas y albuminosas; terminada la digestión artificial, se procede a una extracción en caliente, que se realiza en cuatro fases consecutivas, mediante cuatro disolventes: éter sulfúrico, cloroformo, alcohol etílico y agua destilada. Posteriormente, se aíslan las sustancias inhibidoras mediante acumulación sobre material absorbente, como arena, algodón en rama u otro material esponjoso, procediendo después a la extracción de las sustancias inhibidoras con disolventes orgánicos e inorgánicos.

1.5. Aceites esenciales y otros aceites de origen vegetal

1.5.a. Aceite de chaulmoogra

El aceite obtenido de las semillas de chaulmoogra, *Hydnocarpus wightiana* Blume, ha sido utilizado contra la lepra desde tiempos inmemoriales; estas semillas y su aceite fueron uno de los remedios terapéuticos populares más antiguos utilizados en Oriente contra esta enfermedad. Las primeras noticias sobre este remedio llegaron a Europa de la mano del médico bengalí Mouati, en 1854, y se difundieron gracias a las órdenes religiosas ocupadas en el tratamiento de leprosos.

El aceite de chaulmoogra supuso un punto de esperanza en el desolador panorama del tratamiento antileproso hasta el punto de que fue poco a poco inscribiéndose en las distintas farmacopeas. Desde 1930 figura en la *Farmacopea*

¹¹⁰ Guillermo Gefaell Goróstegui había presentado previamente, el 21/02/1948, otra solicitud de patente (AHOEPM, patente 182.536), para proteger una invención propia sobre un “Procedimiento para la obtención de sustancias inhibidoras vegetales, destinadas a la conservación de líquidos, tales como la leche, el vino y similares”.

española un producto con tal nombre, extraído por expresión de las semillas de algunas especies del género *Hydnocarpus* Gaertn.; fue un producto de tenencia obligatoria en las farmacias, al formar parte del ‘petitorio’ formado de acuerdo con la real orden de 24 de diciembre de 1929. Se utilizó en forma de aceite de aplicación local sobre las lesiones leprosas, también en forma de pomadas, pero estas aplicaciones externas tenían un efecto puramente local, haciéndose necesario para mayor efectividad, la aplicación de un tratamiento general, bien por vía oral, bien por vía sistémica en inyecciones hipodérmicas, intramusculares e incluso intravenosas. Debido a la acción irritante de los aceites, se emplearon los ésteres etílicos y metílicos de los ácidos chaulmoogrico e hidnocárpico, que una vez patentados fueron rápidamente comercializados por la casa *Bayer* bajo el nombre de ‘Antileprol’¹¹¹



El aceite de chaulmoogra comercializado por la casa *Bayer* bajo la denominación de *Antileprol* ‘Bayer’. Colección de Marcelo Grossi Araújo (Rio de Janeiro)

Posteriormente, la utilización del aceite de chaulmoogra caería en desuso, no solo por lo restringido de su actividad frente al bacilo de Hansen, *Mycobacterium leprae*, sino también por la irrupción en la terapéutica de otros agentes más eficaces en el tratamiento de esta enfermedad, como serían las sulfonas leprostáticas: la ‘dapsona’ o diamino-difenil-sulfona y su derivado diacetilado, la ‘rodilona’ o diacetil-aminodifenil-sulfona, ambas sintetizadas a instancia de Ernest Fourneau (1872-1949), por sus discípulos Noël Rist (1906-1990) y Françoise Bloch-Grumbach (1902-1985), entre 1937-1938, trabajando sobre la química de la N-fenilsulfanilamida y sus derivados. En 1943 se introdujo el uso de estas sulfonas en el US National Leprosarium, en Louisiana, confirmándose su valor terapéutico frente a la lepra y comenzando en esta fecha la verdaderamente eficaz quimioterapia antileprosa.

Instituto Químico de Sarriá

Durante el mes de junio de 1942, los representantes del *Instituto Químico de Sarriá*¹¹², solicitaron la protección de una patente sobre un “Procedimiento para la

¹¹¹ Sobre el aceite de chaulmoogra cf. CHALMETA TOMÁS, Alberto. *El aceite de chaulmoogra* [Discurso leído... en la sesión pública del día 8 de enero de 1935 para ser recibido como Académico de número en la Real Academia Nacional de Farmacia]. Madrid: Academia Nacional de Farmacia, 1935.

¹¹² Posiblemente el responsable del desarrollo de este procedimiento fue el químico Salvador Gil Quinzá (1890-1958), profesor de Química en el Instituto Químico de Sarriá; este jesuita estudió Humanidades (1912-1915), Filosofía (1915-1918) y Teología (1921-1925), doctorándose en Teología en 1926; posteriormente estudio Química en Alemania (1927-1929) y en la Universidad Católica de Friburgo (1929-1934), donde obtuvo el doctorado con una tesis sobre derivados de la antroflavona. Fue director del *Instituto Químico de Sarriá*. Dedicó parte de sus trabajos al estudio de la calancoba y a su empleo como medicamento contra la lepra; algunos de sus resultados vieron la luz en la España de la década de 1940 (GIL QUINZÁ, Salvador. “Contribución al estudio del aceite de la *Calancoba Welwitschii* Gilg”. *Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química*, 42: 393-412. Madrid, 1946; GIL QUINZÁ, Salvador. “Hidrogenación de derivados del aceite de Chaulmoogra con Níquel Raney a presión”. En: *XXII Congrès International de Chimie Industrielle*: 519-524. Barcelona: Gerardo Monge Muley, 1949). Datos biográficos

obtención de esteres y derivados de un aceite de chaulmoogra”¹¹³, que garantizara sus derechos de propiedad y explotación exclusiva. Se trata de un procedimiento para la obtención de esteres etílicos, butílicos, bencílicos, cinamílicos y de otros alcoholes alifáticos y aromáticos, por tratamiento de los ácidos activos del aceite de chaulmoogra, contenido en las semillas de la planta *Calancoma welwitschii* Gilg., procedente de la Guinea española, donde era conocida con el nombre de ‘Miami N-Gomo’.

En el procedimiento también se incluye la obtención de otros derivados, conseguidos haciendo reaccionar los esteres obtenidos bien con productos fenólicos, bien con sales de mercurio. La puesta en práctica del procedimiento se realiza en las siguientes fases: primero se descortezan las semillas en molinos y se prensan en caliente para extraer el aceite, el cual se refina por pulverización con solución acuosa de hidróxido sódico, se separa por lavado y se trata con vapor de agua. Sometiendo al aceite obtenido, una vez seco, a un proceso de alcoholisis con el alcohol correspondiente, en presencia de ácido sulfúrico concentrado como catalizador, se convierte en ester. Los esteres brutos se refinan por tratamiento con carbonato de bario y destilación fraccionada en alto vacío.

También pueden obtenerse derivados fenólicos al hacer reaccionar los ésteres producidos con productos fenólicos, como el fenol, cresoles, etc., a temperaturas inferiores a 0°C, durante el tiempo necesario. Los derivados fenólicos obtenidos se purifican por cristalización fraccionada con mezclas de disolventes (alcohol, cetona, etc.) Por otro lado, si los esteres producidos, o sus ácidos grasos correspondientes, se hacen reaccionar con acetato de mercurio en medio acuoso, a temperatura ambiente y durante el tiempo necesario, pueden también obtenerse los correspondientes derivados de mercurio.

1.5.b. Aceites esenciales derivados de la menta poleo: mentol, mentona y pulegona

Agustín Boada Cañas

En el mes de octubre de 1944, Agustín Boada Cañas presentó una memoria descriptiva sobre un proceso químico, conocido en varios países, entre otros en Alemania, pero no practicado en España, con el fin de solicitar la protección de una patente que validara sus derechos de explotación y de puesta en marcha sobre un “Procedimiento químico para la hidrogenación de la menta poleo”¹¹⁴.

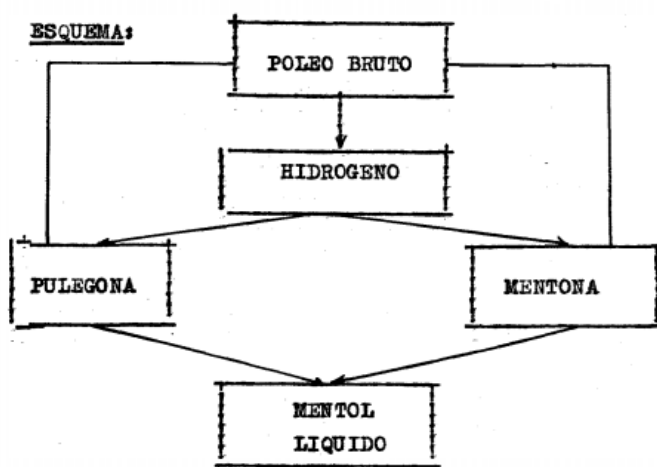
sobre este jesuita en la voz elaborada por M. Montagut para la obra de O’NEILL, Charles E.; DOMÍNGUEZ, Joaquín María (dir.) *Diccionario Histórico de la Compañía de Jesús. Biográfico-Temático*. 2: 1729. Madrid: Universidad Pontificia de Comillas / Ortega ediciones, 2001.

¹¹³ AHOEPM, patente de invención 157.795, por veinte años, a favor de la institución educativa, *Instituto Químico de Sarriá*, de nacionalidad y residencia españolas, con domicilio fiscal en Barcelona. La descripción del procedimiento queda redactada en una memoria de tres hojas foliadas, escritas por una sola cara, firmada en Barcelona; se entregó en el Registro el 11/06/1942, como fecha de concesión de la patente figura el 05/03/1943 y la de su publicación el 16/04/1943.

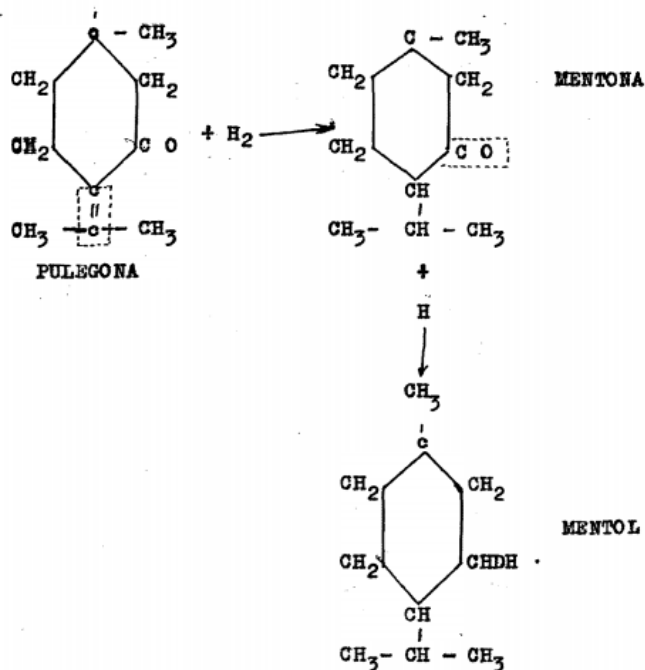
¹¹⁴ AHOEPM, patente de introducción 167.835, solicitada a favor de Agustín Boada Cañas, español, con domicilio en León, Gil y Carrasco 1. La memoria descriptiva del procedimiento está escrita a máquina, en cinco hojas, firmadas en Madrid a 20/10/1944; la entrega de la documentación se realizó el 21/10/1944; la patente fue concedida el 23/10/1944 y se hizo pública el 16/11/1944.

En síntesis, el procedimiento consiste en la transformación de las cetonas que contiene la menta poleo, mentona y pulegona, en mentol, un alcohol, por medio de una hidrogenación catalítica. Por destilación de la planta en corriente de vapor se obtiene la materia prima sobre la que se desarrolla este procedimiento, se trata de un aceite esencial de olor mentolado dulzón, que contiene en su composición cetonas, como la pulegona, en una proporción de entre 80-94%; mentona, en un porcentaje que puede llegar, en algunos casos, hasta el 10%, y alcoholes en pequeña proporción, como el mentol, entre un 8-9%, a más de otros productos secundarios fuera de interés.

En resumen, una menta poleo contiene hasta un 80-94% de cetonas, mezcla de pulegona y mentona, más un 3-10% de mentol. Las cetonas presentes, son susceptibles de transformarse en mentol mediante un proceso de hidrogenación, que responde al siguiente esquema:



el cual supone el siguiente desarrollo químico:



Se sigue un proceso de hidrogenación catalítica, que se realiza en caliente, a una presión de 3-10 atmosferas y a temperatura variable, dependiendo del catalizador utilizado; la temperatura sería de 100° C si empleamos níquel, 150° C para el platino y 170°-200° C en caso de utilizar cobalto como catalizador.

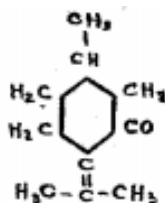
Según el solicitante, 1 kg de menta poleo requiere para su transformación unos 292 litros de hidrógeno, es decir unos 26 g en peso; así, el kilo de menta poleo pasa a un aceite esencial, en el que ya no quedan compuestos cetónicos, por haber pasado estos a mentol en una proporción de un 85% de riqueza. El mentol conseguido tras la hidrogenación, es un mentol líquido; podría conseguirse mentol sólido si el proceso de hidrogenación se realizara sobre la pulegona pura.

Manuel Chaves Sánchez y Juan Escobar Chico

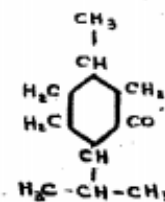
Unos años más tarde, en 1947, dos sevillanos, Manuel Chaves Sánchez y Juan Escobar Chico, reivindicán, por medio de una solicitud de patente, los derechos de propiedad y explotación exclusiva sobre un “Procedimiento para la obtención de mentol y mentona de la pulegona contenida en el aceite esencial de poleo”¹¹⁵, método de nueva y propia invención.

Según sus palabras, “tras largos estudios y detenidos ensayos”, los autores han conseguido un método para obtención de mentol y mentona de calidad, “ofreciendo al mercado, bajo patente nacional, estos productos tan necesarios a la industria y economía nacional”.

El aceite esencial de poleo se extrae de las hojas de la planta *Mentha pulegium* L., por destilación en vapor de agua, está constituido fundamentalmente por una cetona aromática, la pulegona, cuya fórmula estructural es:

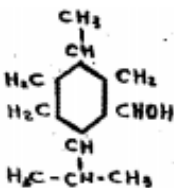


por saturación del doble enlace de la molécula, se obtiene una cetona saturada: la mentona, cuya fórmula es:

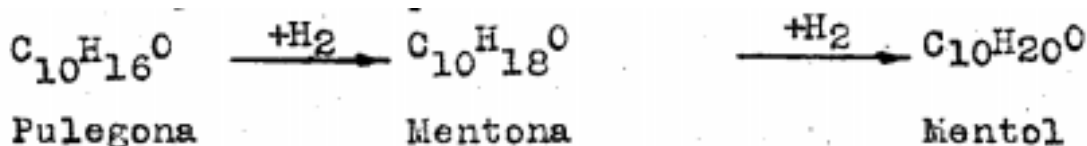


¹¹⁵ AHOEPM, patente de invención 179.692, solicitada por 20 años, a favor de Manuel Chaves Sánchez y Juan Escobar Chico, ambos de nacionalidad española y con domicilio en Sevilla, Peñuelas 4. La descripción del procedimiento queda redactada en una memoria de cinco hojas, mecanografiadas por una cara, firmada en Madrid a 10/09/1947; se entregó el 12/09/1947. La patente fue concedida el 21/10/1947 y se publicó el 01/12/1947.

por reducción del grupo cetónico a grupo alcohólico, se obtiene el mentol, de fórmula:



En resumen, por hidrogenaciones sucesivas se producen las siguientes transformaciones:



Estas dos hidrogenaciones sucesivas se pueden realizar en una sola fase, por hidrogenación directa con hidrógeno gaseoso bajo presión, manteniendo unas condiciones de temperatura, presión y tiempo adecuados y en presencia de catalizadores.

Dado que el aceite esencial de poleo contiene, además, ceras y resinas que podrían dificultar la acción catalítica al envolver al catalizador, los autores recomiendan realizar la operación sobre pulegona pura, por lo que ésta es aislada y purificada previamente en el procedimiento que pretenden patentar. Para ello, mezclan 50 kilos de aceite esencial de poleo con 100 kilos de una solución saturada de bisulfito sódico y 25 litros de alcohol etílico de 96°, se mantiene cuatro días bajo agitación y se obtiene la combinación bisulfítica de la pulegona, sólida e insoluble, por lo que puede separarse por filtración y purificarse por lavados con alcohol. Este compuesto bisulfítico de la pulegona se descompone al calentarlo con una solución de hidróxido sódico al 10%, con lo que la pulegona se separa y queda sobrenadando, por lo que se puede separar por decantación, purificándose después de las trazas de bisulfito por lavados con agua. Esta pulegona también podría obtenerse, y aún con mayor pureza, por destilación fraccionada a presión ordinaria y recogiendo la fracción que pasa a 220-222° C.

Obtenida la pulegona, pura y seca, se introduce en un autoclave de hidrogenación, se añade el catalizador: por ejemplo 150 gramos de níquel reducido, se cierra herméticamente, se pone a 100° C y se introduce hidrógeno hasta alcanzar una presión de tres atmósferas; al conjunto se le mantiene bajo agitación durante ocho horas, al cabo de las cuales se saca el producto, se enfría, se filtra para eliminar el catalizador y se destila al vacío, obteniéndose un producto incoloro, transparente, desprovisto de pulegona y muy rico en mentol, al que acompaña mentona como producto de transición, listo para su empleo inmediato.

1.5.c. Aceite de semilla de lino

Francisco Garrido Márquez y Federico Garrido Márquez

El 8 de marzo de 1950, los hermanos Francisco Garrido Márquez y Federico Garrido Márquez presentaron, ante el Registro de la Propiedad Industrial, una solicitud

de patente para proteger sus derechos de explotación sobre un “Procedimiento de extracción del aceite contenido en la semilla del lino y sus variedades”¹¹⁶.

Se trata de un procedimiento para extraer el aceite que contiene la semilla de lino, *Linum usitatissimum* L. y sus variedades, para ello hay que someter a estas semillas a un proceso hidrolítico con una solución de ácido sulfúrico diluida, en el interior de un autoclave, a alta temperatura y alta presión; de este proceso, se obtienen dos productos de interés: la semilla embebida con parte de la solución ácida líquida y el líquido sobrante que lleva las sustancias que ha sacado de la hidrólisis de la semilla.

Las semillas, por un lado, se someten a molturación y prensado, obteniéndose unos turtos que contienen: el aceite de linaza que se pretendía, sustancias no hidrolizables y aguas de embebición (solución sulfúrica más los productos hidrolizados de la semilla, tales como azúcares reductores). Para rentabilizar el procedimiento y dar salida industrial a los productos secundarios, las aguas que se obtienen del prensado más las sobrantes de la primera operación de hidrólisis (ambas portan gran cantidad de azúcares reductores), son neutralizadas y enriquecidas por principios nutritivos, con lo que quedan aptas para todo tipo de fermentaciones industriales, tales como alcohólicas, aceto-butanol, levaduras y glicol-2,3-butileno. Este procedimiento, según sus autores, también puede aplicarse a todas las semillas que contienen aceites, tales como las de algodón, cáñamo y bellota.

1.5.d. Anetol

Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.

A primero de diciembre de 1950, los representantes de la *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.* presentaron la documentación requerida, en aras a obtener una patente de invención sobre “Un procedimiento para la preparación de unos derivados del Anetol”¹¹⁷. El procedimiento consiste en la preparación de unos derivados azufrados del anetol que, según palabras de los solicitantes, mejoran el rendimiento en la obtención de uno de los compuestos que más interesan terapéuticamente.

Si se pone a reaccionar azufre sobre anetol a más de 200º C, se obtienen varios derivados azufrados del anetol: un producto que cristaliza en agujas rojo-anaranjadas, de punto de fusión 108º y fórmula bruta $C_{10}H_8OS_3$ que se corresponde con el tritio-parametoxi-fenil-propeno; y un compuesto que cristaliza en láminas incoloras de punto de

¹¹⁶ AHOEPM, patente de invención 192.017, solicitada por sus inventores, los hermanos Francisco y Federico Garrido Márquez, de nacionalidad española, domiciliados en Granada. La memoria que acompaña a la solicitud de patente está compuesta por cuatro páginas, escritas a máquina, por una sola cara; fue firmada y entregada en Madrid, el 08/03/1950. La patente fue concedida al día siguiente, el 09/03/1950 y se hizo pública el 01/07/1950.

¹¹⁷ AHOEPM, patente de invención 195.630, solicitada a favor de la razón social, *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.*, con domicilio en Avenida de San Antonio María Claret 173, en Barcelona. El método propuesto se describe y reivindica en una memoria de cinco hojas, acompañada de la documentación reglamentaria. La solicitud se entregó el 01/12/1950; al día siguiente, 02/12/1950, se otorgó la concesión de la patente, que fue publicada el 01/01/1951.

fusión 169º y de fórmula bruta $C_{10}H_{20}O_2S$; otros productos de consistencia aceitosa y resinosa de constitución indefinida.

El objeto del procedimiento presentado se centra en la obtención de tritio-para-metoxi-fenilpropeno, el producto de mayor interés terapéutico, con el máximo rendimiento; para ello se procede a calentar azufre en un disolvente inerte, hasta una temperatura superior a la de ebullición del anetol, aproximadamente 250º C, se va añadiendo poco a poco anetol, bajo agitación continua y se deja reaccionar un breve tiempo. De esta reacción se obtiene una mezcla de los productos azufrados citados anteriormente, con un rendimiento óptimo de tritio-para-metoxi-fenilpropeno, que se puede separar por enfriamiento de la masa oleosa o bien por extracción alcohólica.

Los autores finalizan la explicación del procedimiento describiendo tres ejemplos, no limitativos, de obtención de tritio-para-metoxi-fenilpropeno, en los que detallan cantidades, condiciones y variaciones metodológicas incluidas en el espíritu de la patente.

1.5.e. α -pineno, p-cimeno y eucaliptol

Juan José de Paul y González-Nandín

Con fecha 23 de agosto de 1958, Juan José de Paul y González-Nandín presentó, ante el Registro de la Propiedad Industrial, tres memorias descriptivas distintas y la documentación necesaria para conseguir la concesión de otras tantas patentes sobre tres procedimientos distintos, aunque metodológicamente similares: “Un procedimiento para la obtención del compuesto químico denominado Alfa-Pineno”¹¹⁸; “Un procedimiento para la obtención del compuesto químico denominado Para-Cimeno”¹¹⁹ y “Un procedimiento para la obtención del compuesto químico denominado Eucaliptol”¹²⁰.

El α -pineno es un hidrocarburo aromático que, hasta el momento, se venía obteniendo de la esencia de trementina procedente de las mieras de los pinos por destilación. Con el procedimiento que se presenta, el α -pineno se obtiene de los gases producidos en el proceso de obtención de pulpa de madera, particularmente de la clase llamada ‘Pulpa Kraft’, a partir de la madera de pino y de haya. En el proceso de cocción de estas maderas en el interior de grandes calderas, se liberan gases que arrastran el α -pineno; estos gases son conducidos hacia unos aparatos llamados ‘cyclones

¹¹⁸ AHOEPM, patente de invención 243.753, solicitada, por veinte años, a favor de Juan José de Paul y González-Nandín, de nacionalidad española y residencia en Madrid, Castelló 19. El procedimiento se explica en una memoria descriptiva de tres páginas. La patente se solicitó el 23/08/1958, fue concedida el 30/08/1958 y se publicó el 01/01/1959.

¹¹⁹ AHOEPM, patente de invención 243.754, solicitada por Juan José de Paul y González-Nandín, domiciliado en Castelló 19 (Madrid). La memoria descriptiva consta de tres páginas y, junto con la documentación reglamentaria, se entregó el 23/08/1958; la patente se concedió el 30/08/1958 y se publicó el 01/01/1959.

¹²⁰ AHOEPM, patente de invención 243.755, a favor de Juan José de Paul y González-Nandín, con domicilio en Madrid, Castelló 19. El procedimiento se describe en una memoria de tres hojas, adjuntada a la respectiva solicitud de patente, entregada en el Registro el 23/08/1958, la concesión fue efectiva el 30/08/1958 y publicada el 01/01/1959.

separadores', donde se separan las partículas sólidas y/o gotas grandes de líquido contenidas en una corriente gaseosa, despojándose de impurezas a los gases, los cuales son conducidos, ya libres de impurezas, hacia una instalación de condensación, donde se condensan al enfriarse, pasando al estado líquido, en este punto, se añade agua fría para mejorar la fluidez. En este líquido se arrastra el α -pineno, acompañado de agua y de algunas impurezas; este líquido así compuesto es llevado a otra instalación decantadora, donde por un mecanismo de 'vasos florentinos', se procede a separar el agua y el α -pineno, al ser ambos líquidos inmiscibles. Queda así separado el α -pineno junto con sus impurezas y puede almacenarse, o bien, si por sus posteriores usos se requiere, procederse a su depuración. Esta depuración puede realizarse por métodos físicos¹²¹, químicos¹²² o ambos. Tras estos pasos, se obtiene el compuesto químico, α -pineno, en un grado de pureza óptimo para sus distintos usos industriales: como disolventes en la industria de pinturas, en las industrias de intermedios orgánicos, para síntesis de distintos compuestos orgánicos de interés, desde esencias hasta explosivos nitrados.

000

El p-cimeno es un hidrocarburo terpénico, constituyente de esencias naturales. El procedimiento que se presenta permite, según su autor, obtener p-cimeno a partir de los gases producidos en el proceso de cocción de la madera, bien de pino, haya o abeto, en las fábricas de pasta de papel, por un método llamado 'al sulfito ácido' o 'bisulfito'. Estos gases compuestos de aire, p-cimeno y vapor de agua, son conducidos hacia ciclones separadores, donde se eliminan las partículas sólidas y las gotas grandes arrastradas en el gas, el resultante, se conduce hacia instalaciones condensadoras, para pasar el gas a estado líquido, aquí se le añade agua para mejorar la fluidez; de aquí, el líquido resultante es conducido a un sistema decantador del tipo de 'vasos florentinos', donde se separan los dos líquidos no miscibles, el agua y el p-cimeno; esta última separación, también puede llevarse a cabo en una centrifugadora. En este extremo nos queda el p-cimeno junto con algunas impurezas y, dependiendo del grado de pureza necesario para sus distintas aplicaciones, se puede almacenar tal cual o bien purificarse, si sus usos lo requieren. Al igual que en la patente anterior, la purificación puede realizarse por métodos químicos¹²³ o por métodos físicos¹²⁴.

000

El tercer procedimiento trata de un método para obtener eucaliptol, también llamado aceite de eucalipto o cineol, un hidrocarburo aromático éter-óxido que es la base de la denominada 'esencia de eucaliptus'. El procedimiento consiste en obtener el

¹²¹ La depuración física se consigue con el uso de sustancias absorbentes de las impurezas, tal como tierras activas, carbón activado o bien por un proceso físico de destilación fraccionada.

¹²² La depuración química se consigue por tratamiento con sustancias alcalinas, sustancias ácidas o materias oxidantes suaves como aire, oxígeno o agua destilada y oxigenada; con este proceso las impurezas que acompañan al α -pineno son transformadas a formas fácilmente separables del α -pineno.

¹²³ Tratando el p-cimeno impuro con ácidos o bases débiles, diluidos, o con oxidantes débiles, como el agua oxigenada diluida, que transforman las impurezas en productos fácilmente separables del p-cimeno.

¹²⁴ Destilación fraccionada con o sin vacío barométrico, o tratamiento con sustancias absorbentes, como tierras activadas o carbón activo.

eucaliptol a partir de los gases contenidos en el interior de las calderas donde se cuece la madera de eucalipto en las factorías de producción de pulpa de madera y pasta de celulosa, en la industria de producción de papel. Estos gases se extraen del interior de las calderas y son enviados a una instalaciones depuradoras tipo ‘cyclones’, donde se separan las partículas sólidas o líquidas que acompañan a los gases; de aquí los gases depurados son conducidos a instalaciones condensadoras, donde el gas pasa a líquido, al que se añade agua para mejorar la fluidez; luego se lleva el líquido obtenido hasta una instalación separadora de las conocidas como ‘vasos florentinos’, o bien a unas centrifugas, donde se separan los líquidos no miscibles. Así queda separado el eucaliptol junto con sus impurezas y, dependiendo del grado de pureza que su uso requiera, puede ser almacenado o sometido a una depuración, que bien puede ser química o física. Por medio de la depuración química se transforman las impurezas que acompañan al eucaliptol en formas fácilmente separables por métodos habituales y la depuración física separa, sin destruir, las impurezas. En ambos casos queda un eucaliptol purificado, listo para ser empleado en la industria, como materia intermedia o prima.

1.6. Proteínas de origen vegetal

En principio encontramos cuatro patentes candidatas a incluirse en este grupo: dos reivindicadas por Rafael Yera Guirao en 1940¹²⁵; otra solicitada, en 1942, por Ignacio Ribas Marqués y Eduardo Primo Yufera¹²⁶ y una cuarta bajo la titularidad de la empresa *Productos Riera S.A.*; sólo nos ocupamos de esta última al corresponder las tres primeras a procedimientos que tienen como objeto la obtención de caseína para aprovechar sus propiedades adhesivas en aplicaciones industriales, como la fabricación de papel, jabones, tejidos, contrachapado, pinturas, productos alimenticios, galatita, etc, sin mencionarse ningún tipo de aplicación en la industria farmacéutica.

Productos Riera S.A.

Con fecha 24 de noviembre de 1952, la empresa *Productos Riera S.A.*, ubicada en Barcelona, solicitó una patente para proteger “Un nuevo procedimiento de obtención de ácido glutámico a partir del gluten del trigo”, de invención propia¹²⁷.

El ácido glutámico es uno de los aminoácidos que forma parte de las proteínas, es un nutriente no esencial, ya que el organismo es capaz de sintetizarlo a partir de otros compuestos, fue descubierto, en 1886, por el químico alemán Karl Heinrich

¹²⁵ Patente de invención 150.557: “Un procedimiento para la fabricación de caseína tomando como base semillas vegetales”; patente de introducción 150.558: “Un procedimiento de obtención de caseína a base de semillas vegetales”.

¹²⁶ Patente de invención 156.649: “Procedimiento para la extracción de la caseína vegetal de las tortas de prensado de semillas oleaginosas”.

¹²⁷ AHOEPM, patente de invención 206.455, solicitada a favor de la razón social española, *Productos Riera S.A.*, con domicilio en Barcelona, en la Plaza de Cataluña 9. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara. La solicitud se entregó y registró el 24/11/1952, se concedió el 13/12/1952 y quedó publicada el 16/01/1953.

Ritthausen (1826-1912) como uno de los productos obtenido en la hidrólisis, con ácido sulfúrico, del gluten del trigo; se encuentra en las proteínas animales y vegetales de las que se puede obtener por hidrólisis, bien ácida, alcalina o con vapor.

Los procedimientos industriales conocidos hasta el momento parten en general del gluten de distintos orígenes, de la cola, caseína y melazas de azúcar; pero resultan caros y dificultosos. Con la invención presentada se mejoran las condiciones y se abarata el proceso; consiste en variaciones al clásico método de obtención por medio de la hidrólisis del gluten del trigo con ácido clorhídrico, modificándose la elaboración, purificación y el paso de clorhidrato a ácido glutámico.

Como materia prima utiliza el gluten del trigo, rico en ácido glutámico, obtenido de harinas ricas en gluten. El proceso se inicia con un amasado y aglutinación de la harina en aparatos especiales, separando el almidón y lavando bien el gluten obtenido con agua corriente. Este gluten se hidroliza directamente, sin secarlo, en un reactor a 120º C, a presión y durante tres horas, con ácido clorhídrico concentrado, en presencia de un catalizador como el estaño. Estas condiciones, características de la invención, mejoran el rendimiento y acortan, en opinión del autor, la duración del proceso frente a otras condiciones de hidrólisis utilizadas, sin catalizador y a presión ordinaria a 110º C. El líquido obtenido de la hidrólisis, se filtra y lava para extraer los clorhidratos de los aminoácidos, separándose una solución de clorhidratos de ácido glutámico, leucina, alanina, tirosina, prolina, arginina y otros aminoácidos en mínima proporción y además cloruro amónico; para eliminar la tirosina y la leucina, se neutraliza hasta un pH de 6, y se concentra al vacío, dejándose cristalizar; por filtraciones se separan la leucina y la tirosina, después se acidifica el líquido hasta un pH de 1-2 y se concentra de nuevo, dejándolo cristalizar durante 24 horas. Tras este proceso de hidrólisis, se purifica el clorhidrato cristalizado, ya que está mezclado con otros aminoácidos, con cloruro amónico y cloruro sódico, para ello se disuelve el producto con muy poco agua, aprovechando la cualidad del clorhidrato del ácido glutámico de ser el más soluble. La solución que se consigue se purifica, decolorandola con carbón y diluyendo el líquido procedente de la hidrólisis en tres veces su volumen; para liberar al glutámico del clorhidrato, los solicitantes aplican una variación en la que precipitan con sosa al 15% en lugar de anilina, consiguiendo facilitar y rentabilizar el procedimiento. Finalmente, incorporan igual volumen de alcohol, dejándolo cristalizar y lavando los cristales obtenidos con agua destilada, con lo que obtienen cristales de ácido glutámico químicamente puro.

Las patentes españolas de alcaloides y otros productos terapéuticos de origen vegetal: tablas

La revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido recoger 35 patentes cuyo contenido está relacionado con los alcaloides y otros productos terapéuticos de origen vegetal, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Alcaloides y otros productos terapéuticos de origen vegetal				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Dávila Núñez, Julio	Madrid	152.125	Procedimiento de obtención de	Invención

Pedro			efedrina por un método especial de extracción	
Zeltia S.A.	Pourriño (Pontevedra)	153.775	Procedimiento de fabricación de l-efedrina	Invención
Zeltia S.A.	Pourriño (Pontevedra)	153.776	Procedimiento de fabricación de ergometrina	Invención
Bonhora Hermanos S.L.	Barcelona	154.472	Nuevo procedimiento de preparación de los rizomas del regaliz	Invención
Lapine Laplante, Mauricio	Barcelona	155.936	Procedimiento de fabricación de esparteína y sus sales	Introducción
Suárez Fernández, Fernando	La Coruña	156.089	Procedimiento de obtención de polvos de manzanas	Invención
Instituto Químico de Sarriá	Barcelona	157.795	Procedimiento para la obtención de ésteres y derivados de un aceite de chaulmoogra	Invención
Fernández Guzmán, Juan; Faubel Talayero, Álvaro; Belloch Arévalo, Arturo	Valencia	161.465	Procedimiento para la obtención de teobromina y sus derivados a partir de la cascarilla de la semilla del cacao	Introducción
Boada Cañas, Agustín	León	167.835	Procedimiento químico para la hidrogenación de la menta poleo	Introducción
Zugaza Bilbao, Álvaro; Cacho y Cacho, Joaquín	Madrid	168.701	Procedimiento de obtención de un producto farmacéutico	Introducción
Gibelli Pastine, Oswaldo	Madrid	168.840	Un procedimiento de obtención de un producto orgánico terapéutico para combatir la infección palúdica y sus formas	Invención
Colomer Pujol, Antonio	Barcelona	170.875	Un procedimiento para el tratamiento industrial de la algarroba, a los fines de obtención de productos aplicables a usos terapéuticos, dietéticos e industriales	Invención
D'Asteck Callery, Emir Luis	Madrid	171.136	Procedimiento para la obtención de la cafeína del café	Invención
Primo Yúfera, Eduardo	Valencia	177.807	Un procedimiento industrial para extraer los alcaloides de los vegetales	Invención
Chaves Sánchez, Manuel; Escobar Chico, Juan	Sevilla	179.692	Un procedimiento para la obtención de mentona y mentol de la pulegona contenida en el aceite esencial de poleo	Invención
Bofill Mora, Francisco	Barcelona	180.274	Nuevo procedimiento físico-químico-biológico para el aprovechamiento integral de las raíces y rizomas de la planta <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Invención
Bofill Mora, Francisco	Barcelona	180.733	Mejoras en el objeto de la patente principal número 180.274 [Procedimiento físico-químico-biológico para el aprovechamiento integral de las raíces y rizomas de la planta <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Certificado de adición

Gefaeil Goróstegui, Guillermo	Madrid	182.982	Procedimiento para la obtención de sustancias inhibidoras vegetales	Invención
Garrido Márquez, Francisco; Garrido Márquez, Federico	Granada	192.017	Procedimiento de extracción del aceite contenido en la semilla del lino y sus variedades	Invención
<i>Sociedad Española de Especialidades Farmacéuticas S.A.</i>	Barcelona	195.630	Un procedimiento para la preparación de unos derivados del anetol	Invención
Mallol García, Ángel	Granada	196.224	Procedimiento para la obtención de un producto medicinal para combatir la hiperglucemia y la glucosuria humana por vía digestiva	Invención
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	196.974	Un procedimiento para extraer los alcaloides de los vegetales que los contienen	Invención
Arpón Sanz, Vicente; Maiso Sáenz, Sixto	Logroño	197.823	Un procedimiento de fabricación de un producto medicinal aplicable a la curación de fiebres de malta	Invención
Zaragoza Fabregat, José María	Barcelona	197.835	Un procedimiento para la obtención de un producto antifebrífugo para el tratamiento de las fiebres palúdicas, malarias o maltesas partiendo de la harina de las semillas de la leguminosa <i>Lupinus luteus</i> L.	Invención
<i>Industrial Farmacéutica del Levante S.A.</i>	Barcelona	197.901	Un procedimiento para la obtención de la 2-metil-5-8-dimetoxi-6-7-furano-cromona cristalizada	Invención
Vázquez López, Fermín	Madrid	197.944	Procedimiento para el aprovechamiento de subproductos vegetales en la fabricación del extracto de regaliz	Invención
Sanz Calonge, Anselma	Madrid	205.966	Un nuevo procedimiento para la obtención de la papaverina a partir de la vanilina	Invención
<i>Productos Riera S.A.</i>	Barcelona	206.455	Un nuevo procedimiento de obtención de ácido glutámico a partir del gluten del trigo.	Invención
Blanco Melcior, Luis	Barcelona	207.653	Procedimiento para la preparación y conservación de plantas aromáticas	Invención
<i>Pen S.A.</i>	Valencia	215.344	Un procedimiento para la obtención de clorofila	Invención
Robert Mestre, José	Barcelona	216.454	Un nuevo método de preparación de 7-(beta-gamma-dihidroxi-propinil)-teofilina	Invención
Abelló Pascual, Juan	Madrid	220.310	Procedimiento para disminuir la acidez actual de canfosulfonato o ácido de quinina	Invención
Pujol Llusá, Ramón	Barcelona	224.359	Un procedimiento de obtención de un sal de teofilina halogenada	Invención
Abelló Pascual, Juan	Madrid	235.229	Procedimiento para la síntesis de la papaverina partiendo de azlactonas o de una determinada lactama	Invención
<i>Industrial Farmacéutica del Levante S.A.</i>	Barcelona	236.084	Perfeccionamiento en los métodos para la obtención de la dimetoxi-5-8-metil-2-furano-(6-7-2'-3')-cromona	Invención

Paúl y González Nandín, Juan José de	Madrid	243.753	Un procedimiento para la obtención del compuesto químico denominado alfa-pineno	Invencción
Paúl y González Nandín, Juan José de	Madrid	243.754	Un procedimiento para la obtención del compuesto químico denominado para-cimeno	Invencción
Paúl y González Nandín, Juan José de	Madrid	243.755	Un procedimiento para la obtención del compuesto químico denominado eucaliptol	Invencción

Alcaloides y otros productos terapéuticos de origen vegetal				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Dávila Núñez, Julio Pedro	152.125	12/03/1941	24/06/1942	06/04/1943
Zeltia S.A.	153.775	17/07/1941	13/10/1942	06/04/1943
Zeltia S.A.	153.776	17/07/1941	13/10/1942	06/04/1943
Bonhora Hermanos S.L.	154.472	30/08/1941	02/11/1942	16/04/1943
Lapine Laplante, Mauricio	155.936	06/02/1942	08/01/1943	06/04/1943
Suárez Fernández, Fernando	156.089	19/02/1942	22/01/1943	06/04/1943
Instituto Químico de Sarriá	157.795	11/06/1942	05/03/1943	06/04/1943
Fernández Guzmán, Juan; Faubel Talayero, Álvaro; Belloch Arévalo, Arturo	161.465	05/05/1943	09/06/1943	01/12/1943
Boada Cañas, Agustín	167.835	21/10/1944	23/10/1944	16/11/1944
Zugaza Bilbao, Álvaro; Cacho y Cacho, Joaquín	168.701	16/01/1945	17/01/1945	16/02/1945
Gibelli Pastine, Oswaldo	168.840	02/02/1945	21/03/1945	16/05/1945
Colomer Pujol, Antonio	170.875	01/09/1945	06/09/1945	16/10/1945
D'Asteck Callery, Emir Luis	171.136	02/10/1945	03/10/1945	01/11/1945
Primo Yúfera, Eduardo	177.807	29/04/1947	30/04/1947	01/06/1947
Chaves Sánchez, Manuel; Escobar Chico, Juan	179.692	12/09/1947	21/10/1947	01/12/1947
Bofill Mora, Francisco	180.274	27/10/1947	28/10/1947	01/12/1947
Bofill Mora, Francisco	180.733	19/11/1947	03/12/1947	01/01/1948
Gefaell Goróstegui, Guillermo	182.982	20/03/1948	24/03/1948	16/05/1948
Garrido Márquez, Francisco; Garrido Márquez, Federico	192.017	08/03/1950	09/03/1950	01/07/1950
Sociedad Española de Especialidades Farmacéuticas S.A.	195.630	01/12/1950	02/12/1950	01/01/1951
Mallol García, Ángel	196.224	22/01/1951	14/04/1951	01/06/1951
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	196.974	06/03/1951	24/10/1952	01/12/1952
Arpón Sanz, Vicente; Maiso Sáenz, Sixto	197.823	10/05/1951	24/07/1951	01/09/1951
Zaragoza Fabregat, José María	197.835	05/05/1951	09/01/1952	16/02/1952
Industrial Farmacéutica del Levante S.A.	197.901	17/05/1951	06/06/1951	01/07/1951
Vázquez López, Fermín	197.944	19/05/1951	07/06/1951	01/07/1951
Sanz Calonge, Anselma	205.966	25/10/1952	28/10/1952	01/12/1952
Productos Riera, S.A.	206.455	24/11/1952	13/12/1952	16/01/1953
Blanco Melcior, Luis	207.653	29/01/1953	13/02/1953	16/03/1953
Pen S.A.	215.344	14/05/1954	01/12/1954	16/01/1955
Robert Mestre, José	216.454	12/07/1954	14/09/1954	16/10/1954
Abelló Pascual, Juan	220.310	24/02/1955	15/11/1955	01/01/1956
Pujol Llusá, Ramón	224.359	08/10/1955	02/12/1955	16/01/1956
Abelló Pascual, Juan	235.229	04/05/1957	10/05/1957	16/11/1957
Industrial Farmacéutica del Levante S.A.	236.084	15/06/1957	12/07/1957	16/12/1957
Paúl y González Nandín, Juan José de	243.753	23/08/1958	30/08/1958	01/01/1959
Paúl y González Nandín, Juan José de	243.754	23/08/1958	30/08/1958	01/01/1959
Paúl y González Nandín, Juan José de	243.754	23/08/1958	30/08/1958	01/01/1959

Clasificación de las patentes de alcaloides y otros productos terapéuticos de origen vegetal	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Alcaloides	17 [44,74%]
1.a. Procedimientos de extracción	2
1.b. Efedrina	2
1.c. Ergometrina	1
1.d. Esparteína	1
1.e. metil-xantinas	4
1.f. Papaverina	2
1.g. Quinina	5
2. Plantas medicinales	10[26,32%]
2.a. Polvos de manzanas	1
2.b. Derivados de algarroba	1
2.c. Derivados de regaliz	4
2.d. Derivados de <i>Centaurea salmantica</i>	1
2.e. Derivados de jazmín	2
2.f.Plantas aromaticas medicinales	1
3. Pigmentos	1 [2,63%]
3.a. Clorofila	1
4. Inhibidores vegetales	1 [2,63%]
4.a. Inhibidores vegetales	1
5. Aceites esenciales	8 [21,05%]
5.a. Aceite de chaulmoogra	1
5.b. Aceites esenciales de menta poleo	2
5.c. Aceite de semilla de lino	1
5.d. Anetol	1
5.e. α -pineno, p-cimeno, eucaliptol	3
6. Proteínas de origen vegetal	1 [2,63%]
Total	38

2. Analgésicos

El alivio del dolor es y ha sido uno de los grandes anhelos de la humanidad y la lucha por conseguirlo se ha ido desarrollando a través de la historia. Desde los conceptos mágicos y religiosos hasta el uso de sustancias con actividad supresora del dolor, las civilizaciones han ido evolucionando y desarrollando sus estudios en un camino cada vez más amplio, pero que aún dista de su meta final. En una primera clasificación, podemos organizar a los analgésicos en narcóticos y no narcóticos.

2.1. Analgésicos narcóticos

Los analgésicos narcóticos son llamados también analgésicos opioides por derivar todos ellos del opio. El opio se ha venido utilizando para el tratamiento del dolor desde tiempo inmemorial; se han encontrado semillas de adormidera en diversos yacimientos neolíticos¹²⁸, tenemos referencias históricas de su uso farmacéutico en Mesopotamia en el V milenio A.C.¹²⁹, fue conocido y utilizado con fines médicos y farmacéuticos por Hipócrates, Dioscórides y Galeno; en el siglo XVI, Paracelso [Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (1493-1541)] formuló el opio con alcohol o vino en su 'Láudano de Paracelso'; y Thomas Sydenham (1624-1689) elaborara un 'Láudano de Sydenham', verdadera tintura alcohólica de opio, en cuya fórmula incorpora azafrán, canela, clavo y 'vino español'. El opio se constituyó como el principal medicamento para combatir el dolor y se preparó en polvo, láudanos, jarabes y píldoras; a partir de finales del XIX, con la obtención de morfina, codeína y otros derivados, se fue limitando la utilización farmacéutica del opio¹³⁰.

En el opio encontramos varios tipos de alcaloides, entre ellos, los bencilisoquinolólicos, de los que se aisló la papaverina, con actividad antiespasmódica y vasodilatadora, pero no analgésica; y los alcaloides fenantrénicos, a cuyo grupo pertenecen la morfina y la codeína. Los analgésicos opioides, de interés en la clínica del dolor, pueden clasificarse de acuerdo con diferentes criterios: bien en razón de la potencia de su acción: opioides débiles (codeína y propoxifeno) y opioides fuertes; bien en función del tipo de acción y los efectos que presentan a través de su unión con el tipo de receptor al que se fijan: opioides agonistas (como la morfina), agonistas parciales (buprenorfina, entre otros), agonistas-antagonistas (como la pentazozina) y antagonistas (como la naloxona y la naltrexona). La clasificación más clásica distribuye a estos analgésicos, de acuerdo con su origen químico, en tres grupos:

- Alcaloides naturales del opio.
 - Derivados del fenantreno: morfina y codeína.
 - Derivados de la Bencilisoquinolina: papaverina y tebaína.
- Derivados semisintéticos de los alcaloides del opio.
 - Derivados de la morfina: oximorfona, hidromorfona y heroína (diacetilmorfina).
 - Derivados de la tebaína: buprenorfina y oxicodona.

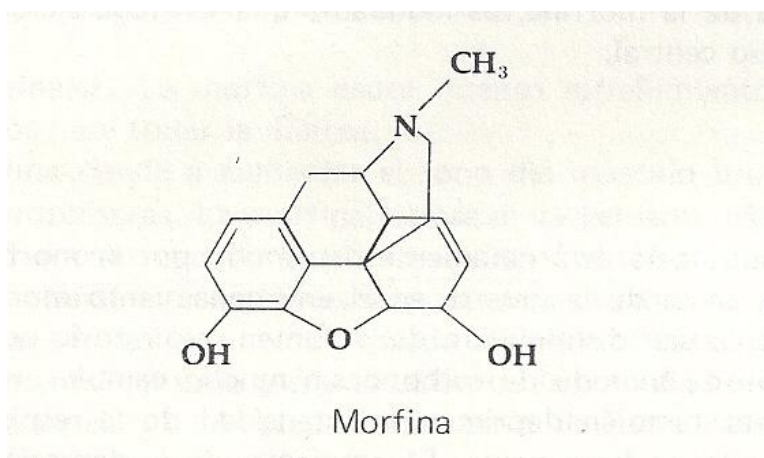
¹²⁸ ÁLAMO, Cecilio. *Guía farmacológica de analgésicos*. Madrid: Arán ediciones, 2005 (cf. pág. 17).

¹²⁹ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008. (cf. pág. 174).

¹³⁰ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Op. cit. ut supra* (cf. pág. 176).

- Derivados de la codeína: tramadol.
- Opioides sintéticos.
 - Morfinanos: dextrometorfano, levorfanol, nalbufina, naloxona y naltrexona.
 - Fenilheptilaminas: metadona y propoxifeno.
 - Fenilpiperidinas: meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo.

La morfina es el principal alcaloide del opio, fue aislada en 1805 por el farmacéutico alemán Friedrich Sertürner (1783-1841), esto supuso un verdadero hito en la evolución de la analgesia con opiáceos. William Osler (1849-1919) se refirió a la morfina como ‘la propia medicina de Dios’ por su capacidad para aliviar el dolor y, a pesar de los problemas secundarios vinculados a su consumo, como depresión respiratoria, inducción de tolerancia y dependencia, entre otros, su importancia para la humanidad ha sido y sigue siendo extraordinaria. La morfina, cuyo nombre hace honor a Morfeo, hijo del dios del sueño Hipnos, y encargado de llevar el sueño a reyes y emperadores, fue comercializada, desde 1827, por la compañía alemana *E. Merck*¹³¹ y sintetizada, en 1952, por Marshall Gates (1915-2003) y Gilg Tschundi¹³², confirmándose la estructura propuesta, ya en 1923, Robert Robinson (1886-1975) y John-Masson Gulland (1898-1947) de la Universidad escocesa de Saint Andrews¹³³.



Estructura química de la morfina
(fide Andres Goth, *Farmacología médica. Principios y conceptos* [6ª edición]. México: Ed. Interamericana, 1973; cf. pág. 291).

Los dos grupos hidroxilos de la molécula de morfina, uno fenólico y otro alcohólico, tienen una importancia clave para el desarrollo de nuevos compuestos, ya que algunos derivados de la morfina se obtienen por simples modificaciones de uno o de ambos; así la codeína es la metil-morfina, con sustitución en el hidroxilo fenólico; la heroína es la diacetil-morfina; en la dihidro-morfinona el hidroxilo alcohólico está sustituido por un oxígeno cetónico y el doble enlace vecino se ha suprimido. De la estructura de la morfina, también derivan sus antidotos, la nalorfina se prepara sustituyendo el grupo CH₃ del nitrógeno por el radical –CH₂CH=CH₂. Desde los opioides naturales, gracias a técnicas y métodos que han permitido aislar y modificar las

¹³¹ ÁLAMO, Cecilio. *Guía farmacológica de analgésicos*. Madrid: Arán ediciones, 2005 (cf. pág. 18).

¹³² GATES, Marshall; TSCHUNDI, Gilg. “The synthesis of morphine”. *Journal of the American Chemical Society*, 74(4): 1109-1110. Washington DC., 1952.

¹³³ GULLAND, John-Masson; ROBINSON, Robert. “The morphine group. Part I. A discussion of the constitutional problem”. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 123: 980-998. London, 1923.

estructuras químicas de los alcaloides, se han obtenido productos semisintéticos y, posteriormente sintéticos, derivados del opio con la capacidad de conservar la actividad analgésica.

Entre los compuestos obtenidos a partir de modificaciones estructurales sobre la morfina figuran la codeína (éter metílico de la morfina), descrita en 1832 por Pierre Robiquet (1780-1840); es un alcaloide natural minoritario del opio, que también puede obtenerse semi-sintéticamente por metilación de la morfina; presenta, además de actividad analgésica, una marcada acción antitusígena. En este grupo también podemos considerar a la heroína (diacetil-morfina), derivado semisintético obtenido por diacetilación del clorhidrato de morfina, sintetizada en 1874 por Charles Romley Adler Wright (1844-1894) y comercializada, desde 1898, por la compañía farmacéutica *Bayer*, cuyo responsable comercial fue el químico alemán Heinrich Dreser (1860-1924); salió al mercado como un sedante para la tos y como sustituto de la morfina, pensando que era menos adictiva y producía menos depresión respiratoria que la morfina, incluso se llegó a dispensar sin receta en las farmacias; nada más lejos de la realidad, muy pronto los informes de casos de adicción a la heroína se hicieron patentes y a la empresa *Bayer* hubo de aceptar su capacidad adictiva y virar su estrategia: *Bayer* cesó su producción en 1913¹³⁴.

Por semisíntesis de la tebaína se obtiene la oxicodona (14-hidroxi-dihidro-codeinona), analgésico aún más potente que la morfina. También a partir de la tebaína, por aplicación de la reacción de Diels-Alder a su sistema diénico, se obtuvo la buprenorfina, sintetizada por Kenneth W. Bentley y Denis G Hardy en 1967¹³⁵.

Rudolph Grewe (1910-1968) consiguió obtener, en 1946, N-metil-morfinano, sustancia que no resultó activa, pero que sirvió de puente para desarrollar otros compuestos como el 3-hidroxi-N-metil-morfinano, que tanto en su forma racémica ‘racemorfan’, como en su forma levo, ‘levorfanol’, resultaron analgésicamente activas y fueron sintetizadas, en 1950, de un modo casi simultáneo, tanto por Rudolph Grewe, como por O. Schnider y A. Grüssner, químicos del laboratorio farmacéutico suizo *Hoffmann La Roche*. De entre la serie de los ‘morfinanos’, el dextro-metorfan resultó ser un excelente antitusivo de acción central.

Durante la década de los años 1930, los investigadores del *Laboratorio Hoechst*, integrados en la *I.G. Farben*, dirigidos por Otto Eisleb, trabajando en un programa orientado a la obtención de compuestos espasmolíticos, prepararon el N-metil-4-fenil-isonipecotinato de etilo (petidina), obtenido en 1937, que se reveló como un potente espasmolítico. Posteriormente, Otto Schaumann (1891-1977), trabajando con este éster espasmolítico, observó que provocaba erección en la cola de gatos y ratones en el laboratorio; este comportamiento, denominado ‘signo de Straub’, es una reacción típica de opiáceos; Otto Schaumann confirmó la actividad analgésica de este compuesto, al que se llamó petidina y fue comercializado como meperidina y dolantina. La asociación

¹³⁴ ÁLVAREZ, Yolanda; FARRÉ, Magí. “Farmacología de los opioides”. *Adicciones*, 17: 21-40. Barcelona, 2005.

¹³⁵ BENTLEY, Kenneth W.; HARDY, Denis G. “Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. III. Alcohols of the 6,14-endo-ethenotetrahydro-oripavine series and derived analogs of N-allylnormorphine and nor-codeine”. *Journal of the American Chemical Society*, 89 (13): 3281-3292. Washington DC, 1967.

de ambas actividades, analgésica y antiespasmolítica, sería verdaderamente útil para el tratamiento de dolores con un componente espasmódico.

En 1942, John Weijard y Alan E. Erickson, investigadores de la compañía farmacéutica *Merck*, en la búsqueda de un analgésico que no presentara actividad depresora respiratoria y que careciera de efectos adictivos, consiguieron, por fármaco-modulación de los alcaloides del opio, un compuesto por sustitución del grupo N-CH₃ de la codeína, la N-alil-norcodeína, la cual antagonizaba la depresión respiratoria que produce la morfina; un proceso similar con la morfina permitió obtener N-alil normorfina, la nalorfina, descrita como un efectivo antagonista de los efectos depresores respiratorios de la morfina¹³⁶. Posteriormente, buscando más sustancias antagonistas, se obtuvieron la naloxona y la naltrexona, derivados de la oxicodona¹³⁷.

Durante los albores de la II Guerra Mundial, en la *Hoechst*, el grupo de Otto Eisleb, trabajando en la búsqueda de nuevos compuestos espasmolíticos en la serie del difenilmetano, a partir de compuestos con actividad espasmolítica conocida, como la adifenina, cuya fármaco-modulación dio lugar a un compuesto al que denominaron 'Hoechst 10820'. Después de la guerra, el destrozo de la Alemania vencida se vería reflejado en su industria farmacéutica, la legislación sobre patentes fue abolida y, bajo esta nueva realidad, el 'Hoechst 10820' fue requisado, junto con todo el material del laboratorio, por el Gobierno americano, adjudicándose al Public Health Service Narcotic Treatment Center en Lexington (Kentucky), donde el 'Hoechst 10820' pasó a denominarse metadona. En 1949, los trabajos de los químicos de la *Hoechst* sobre el método seguido para la preparación de la metadona, fueron publicados por Gustav Erhardt, Max Bockmühl y Otto Schaumann¹³⁸. La metadona es un analgésico opioide que aún hoy día tiene una gran utilidad como sustituto en el tratamiento de las toxicomanías por opioides¹³⁹. A comienzos de los años 1950, el belga Paul A.J. Janssen (1926-2003), director de *Janssen Pharmaceutica*, tras someter a la metadona a variaciones en su estructura química, consiguió obtener la moramida, cuyo isómero dextro, la dextromoramida, resultó un analgésico muy activo; los buenos resultados obtenidos con la farmacomodulación de la metadona animaron a *Janssen* a trabajar del mismo modo con la petidina, lo que le llevó a la obtención de compuestos, que si bien carecían de actividad analgésica, fueron muy útiles como medicamentos en otros campos terapéuticos diferentes, tales como el haloperidol, medicamento antipsicótico, neuroléptico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades mentales y como la loperamida, opioide sintético muy eficaz contra los procesos diarreicos provocados por gastroenteritis o enfermedad inflamatoria intestinal.

¹³⁶ WEIJARD, John; ERICKSON, A.E. (1942). "N-Allylnormorphine". *Journal of the American Chemical Society*, 64 (4): 869-870. Washington DC, 1942.

¹³⁷ VILLAREJO DÍAZ, Mario; MURILLO ZARAGOZA, José Ramón; ALVARADO HERNÁNDEZ, Hilario. "Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides". *Revista de Educación e Investigación Clínica*, 1: 106-137. México DF., 2000.

¹³⁸ EHRHART, Gustav; BOCKMÜHL, Max; SCHAUMANN, Otto. "Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I". *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 561 (1): 52-85. Weinheim, 1949.

¹³⁹ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (cf. pág. 187-188).

En 1954, Arnold-Heyworth Beckett (1920-2010) y A. F. Casy¹⁴⁰ plantearon la idea de la existencia de receptores específicos para la morfina a los que se unirían, por afinidades estructurales, para provocar su acción en el organismo. Basándose en este modelo hipotético se plantearon muchas líneas de investigación para encontrar compuestos capaces de adaptarse a estos receptores; así se describió el comportamiento de compuestos agonistas parciales, como la pentazocina o antagonistas como la naloxona; también es fruto de esta línea de investigación el fentanilo, analgésico agonista sintético aún más potente que la morfina ya que, debido a su elevada liposolubilidad, atraviesa rápidamente la barrera hemato-encefálica y este hecho le dota de una actividad analgésica unas 50-100 veces superior a la morfina.

Patentes españolas de analgésicos narcóticos

En España, el *Laboratorio Abelló* en Madrid, y la *Unión Químico Farmacéutica* (UQUIFA) en Cataluña, comenzaron a obtener los primeros alcaloides derivados del opio, morfina, codeína, tebaína y otros, después de la guerra civil¹⁴¹. Tres son las patentes que, relacionadas con este grupo de medicamentos, hemos recogido en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, en el periodo seleccionado; dos de ellas versan sobre opioides naturales extraídos de la adormidera, como la morfina o la codeína y la otra sobre un método para preparar opioides sintéticos, como la metadona o la meperidina. Nuestro cuadro quedaría del siguiente modo:

1. Opioides naturales: morfina, codeína, procedentes de extracción de las cápsulas de adormidera.
2. Opioides sintéticos: metadona, meperidina, obtenidos por métodos de síntesis.

2.1.a. Opioides naturales

Juan Abelló Pascual. Laboratorio Abelló

En octubre de 1947, Juan Abelló Pascual, probablemente en representación del *Laboratorio Abelló*, presentó ante el Registro una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento para la obtención de los alcaloides de la adormidera”¹⁴², de su propia invención.

Los procedimientos que se venían utilizando con mayor rendimiento para el aislamiento de morfina y codeína de las plantas de la adormidera, partían de las cápsulas cortadas y almacenadas a las que sometía a una primera extracción acuosa,

¹⁴⁰ BECKETT, Arnold-Heyworth; CASY, A.F. “Synthetic analgesics: stereochemical considerations”. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6: 986-1001. London, 1954.

¹⁴¹ ABELLÓ GALLO, José. *El opio: su aprovechamiento, la Industria española de estupefacientes*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, 2002.

¹⁴² AHOEPM, patente de invención 180.149, solicitada por Juan Abelló Pascual, de nacionalidad española, residente en Madrid. El procedimiento va descrito en una memoria de diez hojas numeradas y escritas a máquina por una sola cara, está firmado en Madrid, a 16/10/1947; la patente se aprobó al día siguiente, 17/10/1947; la concesión fue publicada el 16/11/1947.

seguida de otra extracción con disolventes orgánicos, tras la cual se lleva a la solución a pH 9 para extraer los alcaloides que, finalmente, se aíslan de los disolventes que los arrastran mediante una tercera extracción con ácidos acuosos. Este procedimiento resulta rentable económicamente siempre que se disponga de una instalación adecuada y capital elevado, al que hay que añadir los gastos de recolección de la planta y del transporte a la fábrica, sin dejar de mencionar la necesidad de almacenaje y el problema de la eliminación de los marcos o restos.

A veces también se podía someter a las cápsulas cortadas, antes de su almacenamiento, a un proceso de estabilización, llevando las cápsulas verdes a temperaturas entre 45-98° C y a la acción de vapores de alcohol metílico, alcohol etílico, benzol, agua, cloroformo, éter isopropílico, etc.; de este modo se protege la estabilidad de los alcaloides, pero se deterioran otras sustancias como gomas o pectinas de la planta, lo que redundará posteriormente en enturbiamientos, gelificación, emulsificación y opacidades que darán lugar a dificultades técnicas en la filtración.

Con el objeto de eliminar todas estas dificultades y rentabilizar el procedimiento, Juan Abelló patentó este procedimiento, adecuado para instalaciones de pequeñas dimensiones; para ello es preciso el cultivo de variedades seleccionadas de adormidera en una plantación próxima a la fábrica, para disminuir gastos por transporte, que no necesiten un clima especial y que tengan una elevada riqueza en alcaloides: los investigadores del *Laboratorio Abelló* habían comprobado que la riqueza en alcaloides depende de la composición química del suelo y de los abonos empleados en su cultivo¹⁴³. El autor propone trabajar con la cápsula verde recién cortada, a un pH entre 6,3 y 7,2, empleando como disolvente agua, en un sistema de contracorriente que permite ir enriqueciendo el extracto hasta que precipiten al estado sólido los alcaloides insolubles¹⁴⁴. Las aguas madres, una vez el pH se repone al valor original, se reciclan al circuito de extracción de las cápsulas verdes. Calcula que de 50 kg de cápsulas verdes se pueden obtener 334 g de morfina base bruta de una riqueza de 85,5%, con un rendimiento de 0,57% en morfina, muy superior, según el autor, al obtenido por cualquier otro método conocido hasta la fecha. La morfina obtenida con este procedimiento tiene una riqueza media del 80,6%, alcanzándose hasta el 86,1% dependiendo de la variedad de adormidera cultivada.

¹⁴³ Manifiesta el solicitante que su grupo había estudiado el contenido en morfina y demás alcaloides del opio contenidos en la planta, a lo largo de todo el proceso vegetativo de la adormidera, comprobándose que la cápsula verde presenta un contenido máximo en morfina entre las 30 y las 100 horas después de la floración, momento óptimo para su recolección, comprobándose también que, desde el momento del corte de las cápsulas, comienzan unos fermentos específicos a destruir los alcaloides y especialmente la morfina, por lo que se deduce la absoluta necesidad de trabajar muy rápidamente, aislando los alcaloides en un lapso de tiempo de dos horas después de la cosecha para que se estabilice la planta verde y así evitar pérdidas de alcaloides por fermentación.

¹⁴⁴ Si se opera en el espacio de dos horas y con la cápsula verde recién cortada, se consigue automáticamente el pH preciso para que las sales de los alcaloides contenidos en la cápsula fresca, solubles en el agua, se puedan precipitar directamente desde estos extractos acuosos, simplemente ajustando el pH a la región isoelectrica de cada uno de los alcaloides por medio de mezclas amortiguadoras, así precipitan los alcaloides y estos se separan por filtración.

José Agustín Andrev Mossi de Monferrato

En abril de 1952, José Agustín Andrev Mossi de Monferrato presentó la documentación precisa para solicitar un “Procedimiento para la elaboración, con previa purificación, de sales de morfina, desde las cápsulas de paja de la adormidera o, respectivamente, desde su extracto”¹⁴⁵.

En la fecha de presentación de esta patente, ya se conocían métodos para la obtención de morfina a partir de la paja de la planta completa, cápsulas y tallos de adormidera, tratándola con ácidos minerales diluidos, preferentemente con ácido sulfúrico, y tras posterior extracción en contracorriente, condensando el extracto y trabajándolo con vapor también en contracorriente. Este procedimiento necesita, para obtener rendimiento, trabajar con grandes cantidades de materia prima y, además, presenta el inconveniente de que arrastra en la concentración del extracto ácido, gran cantidad de impurezas que dificultan la elaboración. Por esto, se pensó en un nuevo procedimiento que utilizaba sólo con las cápsulas, desechando los tallos por contener muy poca cantidad de morfina; por tanto el primer punto sería hacer una buena selección de la materia prima para conseguir mayores rendimientos.

Este método propone moler muy finas las cápsulas de adormidera, formando una lejía utilizando agua como elemento de extracción¹⁴⁶. Estas soluciones, que contienen los alcaloides, se colocan en columnas de extracción a pH 9, con disolventes adecuados, mezcla de butanol y benzol al 50%, los extractos obtenidos se someten a precipitación con sosa a 50º C para obtener una morfina en bruto, con una riqueza de un 84% de morfina pura. Esta morfina bruta debe purificarse posteriormente por los métodos conocidos.

Posteriormente se observó que resultaba mejor utilizar, para la extracción de la morfina, la mezcla disolvente formada por 60 volúmenes de benzol y 40 volúmenes de butanol, ya que esta mezcla resultaba, al mismo tiempo, un líquido ideal para la cristalización de las sales de morfina, como el hidrocloreuro de morfina o el sulfato de morfina. De este modo es posible, con un solo proceso de trabajo, conseguir la extracción de la droga alcalina, o su correspondiente extracto, a partir de la paja de las cápsulas de adormidera, para conseguir una sal de morfina más pura y con un procedimiento más sencillo con una sola recristalización, suprimiéndose la tarea de purificar a posteriori la morfina bruta. La mezcla disolvente, benzol-butanol en la proporción 60:40, se apodera de la base de morfina del producto de extracción alcalino, manteniéndose disuelto el cloruro de morfina en caliente; al enfriar y bajar la temperatura, los hidrocloreuros y demás sales de morfina precipitan o cristalizan en manojos de cristales finos de morfina, quedando en la lejía madre las impurezas y sales de otros alcaloides. Los cristales de hidrocloreuro de morfina, una vez separados en el refrigerador, se reúnen en una nucha grande de porcelana, ya separados de la lejía madre, se lavan hasta que queden incoloros con disolvente nuevo y un poco de alcohol

¹⁴⁵ AHOEPM, patente de introducción 203.111, solicitada a favor de José Agustín Andrev Mossi de Monferrato, de nacionalidad española, con residencia en Magatín 21, en Valencia. El procedimiento introducido y reivindicado en esta solicitud va descrito en una memoria de diez hojas, está firmada y presentada en Madrid, el 22/04/1952; la patente fue concedida el 25/06/1952 y publicada el 16/07/1952.

¹⁴⁶ Aunque, según se cita en la memoria, también hay una patente suiza, número 180.189, de 6/07/1934, que utiliza metanol al 85% para la maceración de las cápsulas de adormidera.

frío. La masa de cristales así obtenida se disuelve en agua caliente para separar las posibles sustancias que llevara en suspensión, se filtra y se transforma en base de morfina técnicamente pura por precipitación con amoníaco a 60º C, lográndose, en opinión de sus autores, una morfina con una pureza de un 97-98% en la titulación.

El autor añade aún una mejora del procedimiento expuesto para ahorrar disolvente y, a la vez, poderlo reciclar; para ello, a la morfina extraída con agua por el método a reflujo, añadía óxido de calcio para alcalinizarla, manteniendo el pH por debajo de 7. Para llevar a término este método era necesario un aparato de extracción de paso continuo, en el que se encuentren la materia de extracción mezclada con el óxido de calcio, el líquido que va goteando tiene una fuerte alcalinidad por el óxido de calcio absorbido, el cual es eliminado por la sal de amonio que permanece en el recipiente de destilación durante el proceso, de modo que el extracto final tiene un pH adecuado entre 6-7. Después este extracto se concentra al vacío, hasta que adquiera una consistencia de jarabe, a continuación se alcaliniza con potasa y se fija la morfina con la mezcla disolvente de benzol-butanol 60:40 en caliente; de este modo solo se precisan cantidades relativamente pequeñas del disolvente. Desde este extracto se precipita en frío la morfina en forma de hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos o acetatos.

Este método aporta un menor tiempo de extracción, disminuye el volumen de las instalaciones y reduce la presencia de residuos inútiles, gracias a la incorporación del óxido de calcio a la materia de extracción, lo que evita, en gran medida, la formación de emulsiones al tratar el extracto final con disolventes orgánicos. Este procedimiento permite, a juicio del solicitante, un ahorro de tiempo y material.

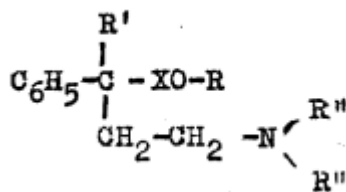
2.1.b. Opioides sintéticos

Unión Químico Farmacéutica S.A.E.

En noviembre de 1952, la firma española *Unión Químico Farmacéutica S.A.E.* presentó una solicitud de patente para introducir un método no practicado ni puesto en ejecución en España: “Un procedimiento de preparación de nuevos compuestos químicos dotados de propiedades analgésicas”¹⁴⁷.

La memoria se inicia comentando que el procedimiento que se reivindica se centra en el campo de los analgésicos sintéticos, presenta sustancias con potente actividad frente al dolor, pero sin acción anestésica, desprovistas de las propiedades estupefacientes de los derivados del opio, pero con una actividad analgésica del mismo orden y, a la vez, carente de sus efectos secundarios. Los compuestos químicos objeto de esta patente responden a la fórmula general:

¹⁴⁷ AHOEPM, patente de introducción 206.505, a favor de la empresa *Unión Químico Farmacéutica S.A.E.*, cuyo domicilio social está en Barcelona, Avenida del marqués de Argentera 21. La memoria descriptiva del procedimiento consta de quince hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está presentada en Madrid, a 27/11/1952; la patente fue concedida el 13/12/1952 y publicada a comienzos del siguiente año, el 16/01/1953.



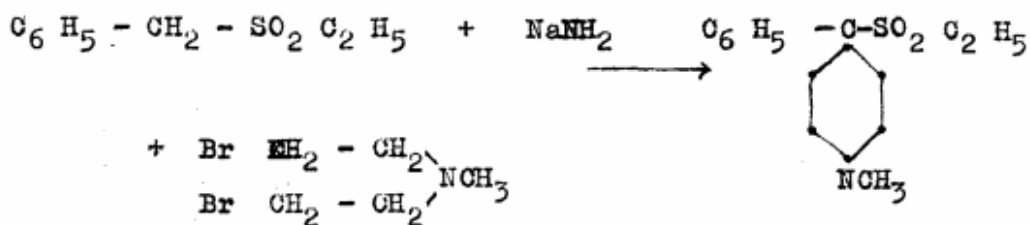
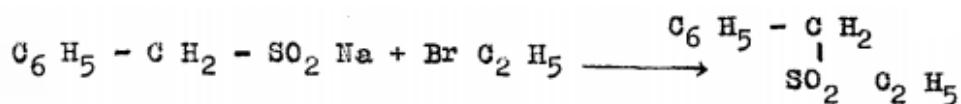
en la que R puede ser un radical etilo u oxietilo, R' y R'' pueden ser metilo, dimetilo, dimetileneteróxido y X puede ser un carbono o un azufre. Según las sustituciones que se realicen en la fórmula general, se obtendrán distintos compuestos, que quedan comprendidos en los siguientes grupos:

- (I) $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$; $\text{X} = \text{C}$; $\text{R}''' = \text{CH}_3$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} -$
 (II) $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$; $\text{X} = \text{S}$; $\text{R}''' = \text{CH}_3$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} -$
 (III) $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{CH}_3$; $\text{R}''' = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{C}$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$
 (IV) $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{CH}_3$; $\text{R}''' = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{S}$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$
 (V) $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_5\text{H}_{10}$; $\text{X} = \text{C}$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$
 (VI) $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}'' \neq \text{R}''' = \text{C}_5\text{H}_{10}$; $\text{X} = \text{S}$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$
 (VII) $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_4\text{H}_8$; $\text{X} = \text{C}$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

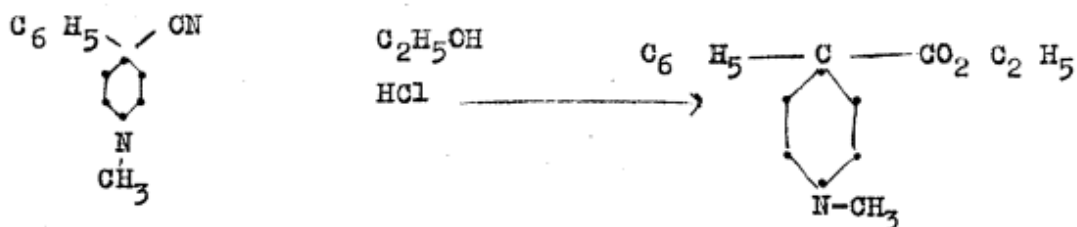
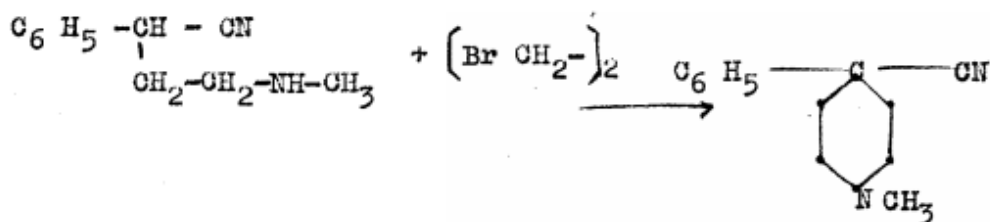
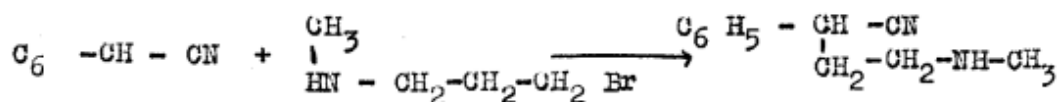
En el ejemplo (I) comprende productos en los que $\text{R} = \text{CH}_3$, la serie de cuerpos entre los que está el llamado 'Demerol' o meperidina y la sulfona correspondiente cuando el carbono se sustituye por un azufre. La síntesis de los compuestos correspondientes al ejemplo (I) se realizan haciendo reaccionar el fenilacetnitrilo en forma de derivado monosodado con el $\text{CH}_3\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$, originando el producto intermedio: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH(CN)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHCH}_3$, este compuesto se hace reaccionar con $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$ en presencia de un agente condensante, como el sodio, fenilsodio, amiduro sódico, etc., obteniéndose el nitrilo que, por esterificación del grupo -CN previamente transformado en carboxílico, conduce al 'Demerol'¹⁴⁸.

En el ejemplo (II) se comprenden una serie de derivados análogos a la metadona, con la diferencia de que la metadona es un derivado de la 4,4-difenil-3-heptanona y esta serie de derivados lo son de la 4,4-difenil-3-hexanona, compuestos de acción análoga a la metadona, pero desprovistos de alguno de sus efectos secundarios. La síntesis de los compuestos del ejemplo (II), se realiza haciendo reaccionar la sal sódica del ácido bencilsulfínico con bromuro de etilo, en medio alcohólico y en autoclave a presión. La sulfona obtenida se hace reaccionar con B-B'-dibromo-etil-metilamina, en presencia de amiduro sódico; la reacción se lleva a cabo en benceno seco. Se consigue, por esta ruta, obtener el derivado correspondiente al 'Demerol' pero, en lugar de un grupo éster, la molécula de este derivado presenta un grupo sulfona. La reacción ocurre de acuerdo al siguiente esquema:

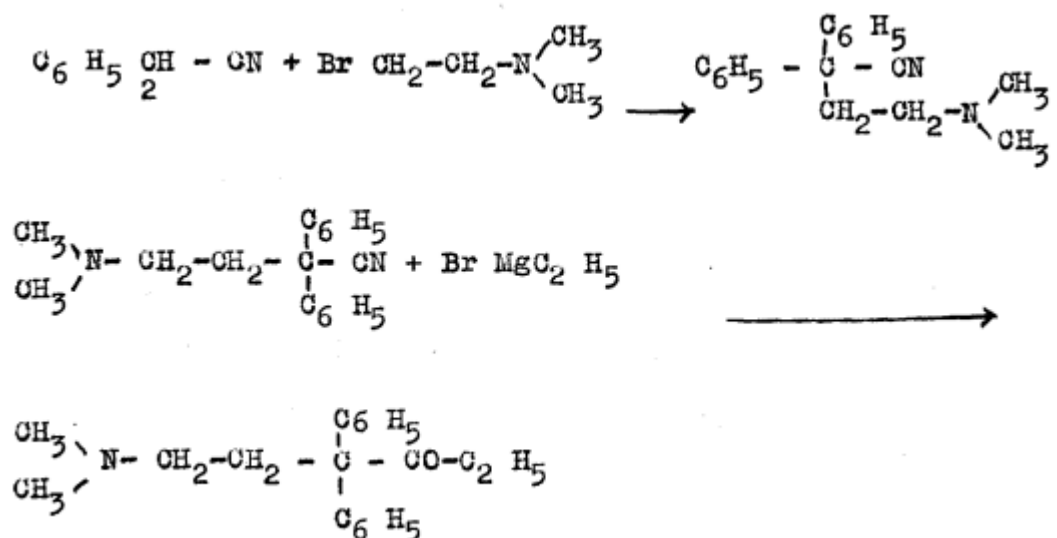
¹⁴⁸ La meperidina, también denominada petidina, es un analgésico narcótico que actúa como depresor del sistema nervioso central, se utiliza para aliviar el dolor de intensidad media o alta; este fármaco está comercializado bajo los nombres de 'Dolantina', 'Demerol' y 'Dolosal'.



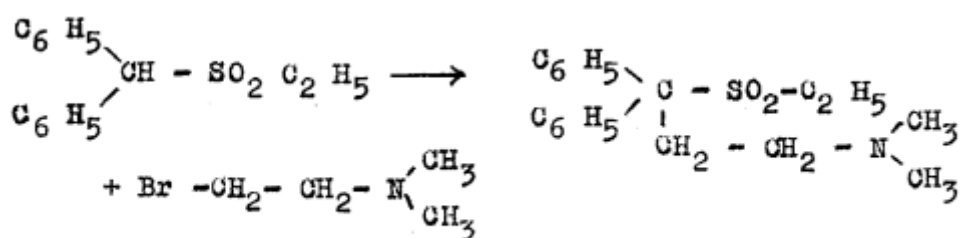
en su bitartrato, que se cristaliza



La síntesis de los cuerpos del grupo (III) se consigue haciendo reaccionar el difenilacetinitrilo con el β-bromoetil-dimetilamina en presencia de un agente condensante, como el amiduro sódico o el fenilsodio. El producto de la reacción se hace reaccionar con un exceso de bromuro de etilmagnesio, transformándose en la acetona correspondiente. Esta acetona se transforma en su bitartrato, el cual se cristaliza; se pasa luego a la base y, de ella, se obtiene el clorhidrato por adición de ácido clorhídrico en éter a la solución etérea de la base.



En el ejemplo (IV), los derivados se obtienen por reacción, bajo las mismas condiciones indicadas en el ejemplo anterior, entre la difenil-metiletil-sulfona y la bromo-etil-dimetilamina, usando como agente condensante fenilsodio:



Los derivados del ejemplo (V) se preparan haciendo reaccionar el difenil-acetonitrilo con diversos derivados de la β-bromoetil-dialquilamina o β-bromoetil-amina sustituidas, como la bromoetil-piperidina.

Los compuestos pertenecientes al grupo (VI) se preparan de modo análogo a lo descrito en el apartado (IV), haciendo reaccionar la difenil-metil-etil-sulfona con el derivado halogenado correspondiente y en las mismas condiciones descritas en el ejemplo (IV).

Los productos derivados encuadrados en el ejemplo (VII), se logran según los mismos métodos descritos anteriormente, condensando la bromo-etil-morfolina con el difenil-aceto-nitrilo, empleando fenilsodio como agente condensante.

2.2. Analgésicos no narcóticos

Incluimos en este apartado un conjunto de fármacos analgésicos con propiedades antiinflamatorias y antitérmicas, a los que quizá sería más acertado denominar como antiinflamatorios no esteroídicos, para distinguirlos de otros antiinflamatorios, los glucocorticoides.

Se trata de un conjunto de fármacos analgésicos que, presentan claras diferencias con el grupo de analgésicos opioides: los antiinflamatorios no esteroídicos (AINE) actúan preferentemente a nivel periférico, mientras que los opioides actúan a nivel central; la eficacia de los antiinflamatorios no esteroídicos es moderada y la de los opioides es intensa; los antiinflamatorios no esteroídicos son eficaces en el tratamiento de cefaleas, artralgias, mialgias o dolores moderados, sin embargo los opioides tienen aplicación clínica en aquellos dolores viscerales intensos; por otra parte, los antiinflamatorios no esteroídicos presentan, además de su capacidad analgésica, actividad antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante, mientras que los opioides inducen narcosis, sueño, dependencia y tolerancia¹⁴⁹.

De entre las múltiples clasificaciones posibles para los antiinflamatorios no esteroídicos (AINE), proponemos una distribución basada en su estructura química; de acuerdo con este criterio, estos fármacos pueden ordenarse en los siguientes grupos, de los que citaremos alguno de sus representantes más prototípicos:

- Derivados del ácido salicílico.
 - Salicilatos: salicilamida, ácido salicílico, salicilato sódico, ácido acetil-salicílico (Aspirina).
- Derivados de ácidos enólicos.
 - Pirazolonas: metamizol.
 - Pirazolidindionas: fenilbutazona.
 - Oxicams: piroxicam, meloxicam.
- Derivados del ácido acético.
 - Derivados Indolacéticos: indometacina, sulindac.
 - Derivados arilacéticos: ketorolaco, aceclofenaco, diclofenaco, etodolaco.
- Derivados del ácido propiónico.
 - Derivados arilpropiónicos: ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, naproxeno.
- Derivados del ácido antranílico.
 - Fenematos: ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, etofenamato.
- Derivados no ácidos.
 - Para-aminofenoles: paracetamol (acetaminofeno).
 - Sulfoanilidas: nimesulida.
 - Alcanonas: nabumetona.
 - Coxibes: celecoxib.

Parece ser que ya en el antiguo Egipto se han encontrado referencias del uso de la corteza del sauce blanco, *Salix alba* L., como método curativo para paliar el dolor, También Dioscórides refiere la actividad analgésica del sauce. En el siglo XVIII, Edward Stone (1702-1768) proporcionó alivio al dolor de varios de sus feligreses enfermos de fiebres reumáticas administrándoles una infusión de polvo seco de la corteza del sauce, el resultado de este trabajo fue presentado, ante la Royal Society of London, el 2 de

¹⁴⁹ FERIA, M. "Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos". En: Jesús Flórez. *Farmacología humana* [3ª edición]: 355-387. Barcelona: Ed Masson, 1997 (cf. pág. 355).

junio de 1763¹⁵⁰. Investigaciones posteriores condujeron a comprobar que la actividad de la corteza del sauce era debida a un glucósido, la salicina, también encontrado en otras especies del género *Populus* L. y en *Spiraea ulmaria* L., también conocida como ‘reina de los prados’; de hecho, la salicina fue aislada por primera vez de *Spiraea ulmaria* L., en 1826, por Ludovico Brugnatelli¹⁵¹; tres años más tarde, en 1829, Henry Leroux obtuvo el mismo producto de la corteza del sauce; posteriormente, Auguste-André-Thomas Cahours (1813-1891) oxidó la salicina logrando el ácido salicílico; el producto fue ensayado en humanos, abandonándose su utilización debido a la gran irritación gástrica que provocaba.

Con el desarrollo de los métodos de síntesis orgánica, Charles-Frederic Gerhardt (1816-1856) acetiló el ácido salicílico obteniendo, en 1853, el ácido acetilsalicílico [AAS], aunque de una forma inestable e impura, pese a lo cual demostró que éste era mejor tolerado que el ácido salicílico, conservando su misma actividad analgésica. En 1863 Friedrich Bayer (1825-1880) fundó, inicialmente en Barmen y después en Leverkusen (Alemania), una empresa química dedicada a la obtención de colorantes para textiles; uno de los residuos de esta industria era el para-nitrofenol, un compuesto muy similar, desde el punto de vista químico, a la acetanilida, del que se acumulaban miles de kilos en sus almacenes; con la idea de aprovechar estos productos de desecho, el supervisor del departamento de patentes e investigación de *Bayer*, Karl Duisberg (1861-1935), inició una línea de investigación para intentar lograr un producto antipirético a partir del para-nitrofenol; así se obtuvo, en 1888, la acetofenetidina (N-acetil-p-fenetidina), comercializada como ‘Fenacetina,’ un analgésico antipirético popular durante casi cien años, que posteriormente fue retirado al comprobarse que producía daño renal en tratamientos prolongados. Treinta años más tarde, Josef von Mering (1849-1908), en colaboración con la *Bayer*, encontró que la para-hidroxi-acetanilida, N-acetil-para-aminofenol, acetaminofeno o paracetamol, resultaba un buen analgésico antipirético, pero su producto producía metahemoglobinemia, probablemente por contaminación con el producto intermedio para-aminofenol, Josef von Mering publicó su trabajo sobre los resultados clínicos obtenidos con el uso del paracetamol como analgésico antipirético en 1893¹⁵². En 1947 David Lester (1916-1990), Leon A. Greenberg y Richard P. Carroll, demostraron que el paracetamol era un metabolito de la acetanilida relativamente seguro¹⁵³. Bernard Beryl Brodie (1907-1989) y Julius Axelrod (1912-2004), pusieron de manifiesto que el paracetamol era mejor tolerado que sus precursores metabólicos: acetanilida y fenacetina, publicaron en 1948 y 1949 varios artículos con los resultados de sus trabajos¹⁵⁴. En 1953, la empresa *Sterling-Winthrop* introdujo el

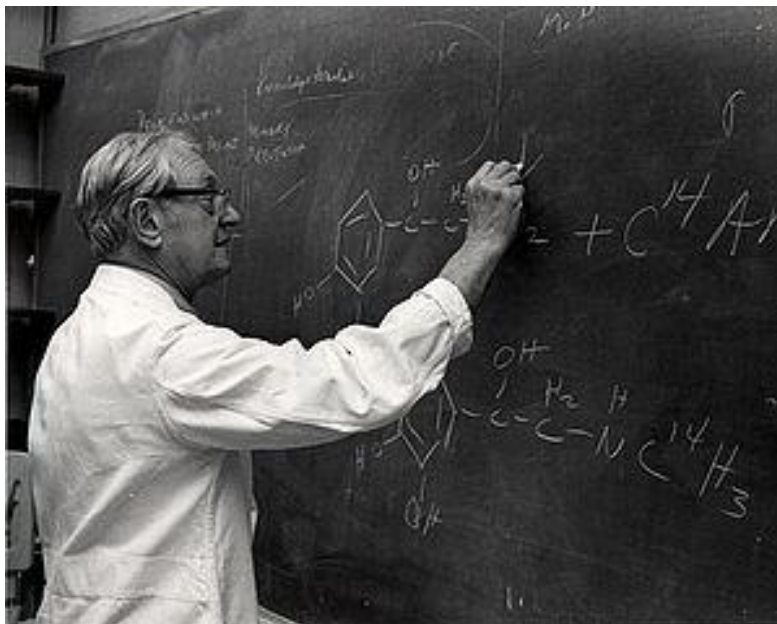
¹⁵⁰ FERNÁNDEZ BRAÑA, Miguel; DEL RÍO, Luis A.; TRIVES, Carmen; SALAZAR, Nuria. “La verdadera historia de la Aspirina”. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 71: 813-819. Madrid, 2005.

¹⁵¹ De hecho, el vocablo ‘Aspirina’ está conformado con ‘A’ de acetilo y ‘spir’ de *Spiraea*, con la terminación -ina’.

¹⁵² MERING, Josef von. “Beitrage zur Kenntniss der antipyretica”. *Ther Monatsch* 7: 577-587. Berlín, 1893.

¹⁵³ LESTER, David; GREENBERG Leon A.; CARROLL, Richard P. “The metabolic fate of acetanilid and other aniline derivatives II. Major metabolites of acetanilid appearing in the blood”. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 90 (1): 68-75. Bethesda, 1947.

paracetamol (acetaminofeno) en el mercado de los Estados Unidos bajo la denominación de 'Panadol' y *Mc Neil* como 'Tylenol'.



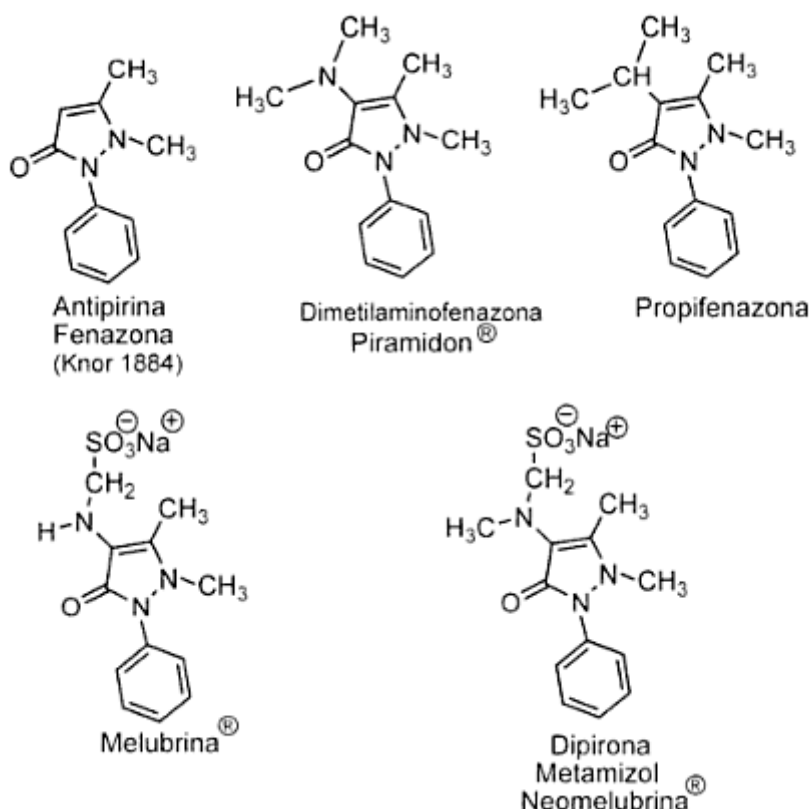
Julius Axelrod (1912-2004)
trabajando en la estructura de
las catecolaminas.
Archivos del National Institutes
of Health (Bethesda)

En 1896, el director de división química del grupo de investigación de la *Bayer*, Arthur Eichengrün (1867-1949), basándose en el conocimiento de que la acetilación disminuía la toxicidad de algunos compuestos, encargó a Felix Hoffmann (1868-1946) la acetilación de dos productos: el ácido salicílico, con problemas de tolerancia por su extremada irritabilidad, y la morfina, por sus problemas de dependencia. El 10 de octubre de 1897, Felix Hoffmann obtuvo, a partir de ácido salicílico, por acetilación a reflujo con anhídrido acético, el ácido acetilsalicílico, un producto puro, estable y de calidad farmacéutica, dos semanas más tarde preparó la heroína.

Años antes, en 1863, Carl-Friedrich-Wilhelm Meister (1827-1895), Eugen-Nicolaus Lucius (1834-1903) y Ludwig-August Müller, fundaron una empresa química destinada a la obtención de colorantes a partir de la brea de hulla, la *Theerfarbenfabrik Meister, Lucius & Co*, en Höchst, a orillas del río Main. En 1865, tras la renuncia de Ludwig-August Müller, se integró en la compañía Johann Adolf Brüning (1837-1884), haciéndose cargo de sus acciones: la empresa pasó a denominarse *Farbwerke vorm Meister, Lucius und Brüning*; vislumbrando una buena perspectiva comercial en la producción de quinina que Alemania tenía que importar, pensaron en desarrollar su síntesis, para ello se pusieron en contacto con Ludwig Knorr (1859-1921), el cual, aplicándose en la búsqueda de un método para sintetizar quinina obtuvo, en 1884, un

¹⁵⁴ BRODIE, Bernard B.; AXELROD, Julius. "The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, n-acetyl-p-aminophenol and p-aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissues". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 94(1): 22-28. Bethesda; BRODIE, Bernard B.; AXELROD, Julius. "The fate of acetanilide in man". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 94(1): 29-38. Bethesda, 1948; FLINN, Frederick B.; BRODIE, Bernard B. "The effect on the pain threshold of N-acetyl-p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 94(1): 76-77. Bethesda, 1948; BRODIE, Bernard B.; AXELROD, Julius. "The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 97 (1): 58-67. Bethesda, 1949.

producto, que pensó que sería una parte de su molécula y que resultó ser antipirina o fenazona, comprobando que era una pirazolona y no el alcaloide perseguido. A partir de la antipirina, Ludwig Knorr obtuvo la 4-dimetil-amino-antipirina, (4-dimetil-amino-fenazona o piramidón), comprobando sus excelentes cualidades como analgésico y antipirético; posteriormente se obtendría la propifenazona; del departamento de investigación de *Hoechst* saldría, también, un piramidón soluble, obtenido al formarse la sal sódica del 4-amino-antipirina-N-metano-sulfónico o melubrina¹⁵⁵, y el derivado metilado, dipirona o metamizol, cuya sal sódica fue comercializada como ‘Neomelubrina’ y la sal magnésica como ‘Nolotil’. El metamizol es una pirazolona con una potente actividad analgésica, adecuada en el tratamiento del dolor post-quirúrgico, traumático, cólico e incluso oncológico.



Pirazolonas

(fide Enrique RAVIÑA RUBIRA. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008; cf. pág. 81)

En 1949, el laboratorio suizo *Geigy* lanzan al mercado un derivado de la 3,5-dioxo-pirazolidin-diona, como resultado de un programa de optimización de las 3-pirazolonas, la fenilbutazona (1,2-difenil-3,5-dioxo-4-butil-pirazolidin-diona) bajo el nombre comercial de ‘Butazolidina’, un analgésico antiinflamatorio no esteroídico del grupo de los pirazoles (pirazolidindionas), un antiinflamatorios no esteroídicos con elevada actividad antiinflamatoria y con moderado efecto analgésico y antipirético, muy útil para tratar artritis reumatoide y trastornos similares; a pesar de su eficacia, su utilización se ha visto reducida por su alta toxicidad.

¹⁵⁵ El nombre de melubrina es un acrónimo de Meister, Lucius y Brüning.

En la década de 1950, se identificó la actividad biológica de los fenamatos, una familia de antiinflamatorios no esteroideos derivados del ácido fenilalantránico, entre los que se encuentran el ácido mefenámico, flufenámico y niflúmico entre otros, sin embargo, en aquellos momentos, estos compuestos no gozaron de una aceptación clínica amplia.

Patentes españolas de analgésicos no narcóticos

En el periodo de tiempo seleccionado para nuestra búsqueda, hemos recogido 22 patentes relacionadas con analgésicos no narcóticos o analgésicos antiinflamatorios no esteroídicos, cinco de ellas versan sobre el ácido acetilsalicílico y derivados, dos sobre para-aminofenoles, más concretamente sobre fenacetina y derivados, y quince sobre pirazolonas y derivados:

1. Acido salicílico y derivados.
2. Para-aminofenoles: fenetidina y fenacetina.
3. Pirazolonas.

2.2.a. Acido salicílico y derivados

José Preckler Torres

Recién acabada la guerra, en julio de 1939, José Preckler Torres solicita la concesión de una patente sobre un “Procedimiento de obtención del Ácido Acetil Salicílico”¹⁵⁶, un método no practicado ni puesto en ejecución en España. Comienza la memoria haciendo una exaltación patriótica y autárquica, fruto del momento en el que se solicita:

“En los históricos momentos que España vive, precisa unir a la victoria de las armas tan grandiosamente alcanzada por los Ejércitos Nacionales, la victoria que se alcanza con las artes de la paz; y de estas la más eficaz es la de la economía, con la que librar a nuestro país del yugo al extranjero, fabricando aquí todo aquello que el importarlo representa un caudal de divisas o de oro que tendría que salir del territorio nacional y dejar exhaustas las arcas españolas. Por esto es que el peticionario solicita la patente de introducción del procedimiento de obtención de un producto que hasta ahora no se ha fabricado en España y que el infrascrito sabe cómo se produce en Alemania; con la finalidad de instalar la correspondiente industria en nuestro país”.

El procedimiento propuesto para la obtención del ácido acetilsalicílico, objeto de esta patente, consiste en mezclar, en una caldera esmaltada, con refrigerante a reflujo, 138 kg de ácido salicílico con 100 kg de tolueno o de benceno y 150 kg de ácido anhídrido acético, calentando a 90º C durante 24 horas; a continuación se deja enfriar lentamente y el producto obtenido se filtra adecuadamente y se seca en una estufa de vacío.

¹⁵⁶ AHOEPM, patente de introducción 148.459, solicitada a favor de José Preckler Torres, de nacionalidad española y residente en la carretera del Medio 162, en Hospitalet de Llobregat (Barcelona). La patente se presentó, según consta en la memoria, en ‘Barcelona, a 6 de julio de 1939, Año de la Victoria’, no fue aprobada hasta el 31/05/1941 y publicada el 01/11/1941. La memoria descriptiva consta de tres hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

0000

Con la misma fecha, José Preckler Torres presenta otra solicitud para reivindicar, por medio de una patente de introducción, el derecho a la explotación y puesta en ejecución de un “Procedimiento de fabricación catalítica de Ácido Acetil Salicílico”¹⁵⁷. Comienza la memoria descriptiva con otro alegato autárquico, muy en la línea del de la patente precedente:

“Una de las ramas industriales que ha de contribuir más eficazmente a la formación de la nueva España, a la vez que a la mejora de su Economía, es la industria química; ya que, si bien de algunos años a esta parte se han montado fábricas de varios productos de los de mayor empleo y consumo, resta todavía mucho por hacer en nuestro país y el realizarlo es precisamente el camino que ha de llevarnos a nuestra independencia económica, que es expresión de la verdadera independencia nacional. Este es el motivo que impulsa al peticionario a solicitar la patente de introducción del procedimiento de fabricación de un producto químico importante, que aún no se ha fabricado en España y que el solicitante conoce de qué manera se obtiene en Alemania; con la finalidad de montar la correspondiente industria en nuestro país”.

El procedimiento descrito consiste en mezclar 138 kg de ácido salicílico con 100 kg de tolueno o benceno y 150 kg de ácido anhídrido acético, calentando a 90º C durante 24 horas, en una caldera esmaltada con refrigerante a reflujo, después, y esta es la novedad frente al procedimiento anterior, se le añade la cantidad de un catalizador compuesto por 400 g de ácido sulfúrico a 66 grados Beaumé y 800 g. de ácido acético glacial; a continuación se deja enfriar lentamente y, el producto obtenido, se filtra en aparatos adecuados; después se lava, se filtra de nuevo y se seca en una estufa de vacío, consiguiéndose el ácido acetil-salicílico.

Daniel Mangrané Mangrané

El 28 de mayo de 1942, Daniel Mangrané Mangrané presentó, en una memoria de cinco hojas foliadas, una solicitud de patente para proteger un invento propio sobre un “Procedimiento de fabricación de Ácido Acetil-Salicílico”¹⁵⁸. Hasta ese momento, eran bien conocidos los métodos de fabricación de ácido acetil salicílico a partir de anhídrido acético y ácido salicílico, basados en la acetilación del ácido salicílico por calentamiento del anhídrido acético y ácido salicílico, en una caldera esmaltada, con refrigerante a reflujo, mezclados con benceno, tolueno, xileno u otros disolventes;

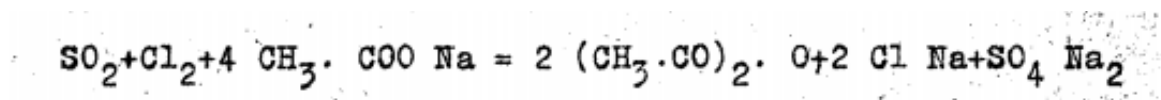
¹⁵⁷ AHOEPM, patente de introducción 148.461 a favor de José Preckler Torres, de nacionalidad española y residente en la carretera del Medio 162, en Hospitalet de Llobregat (Barcelona). El procedimiento queda descrito en una memoria de tres hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara. La patente se presentó, según consta en la memoria, en ‘Barcelona, a 6 de julio de 1939, Año de la Victoria’, no fue aprobada hasta el 31/05/1941 y publicada el 01/11/1941; las mismas fechas que la solicitud anterior (AHOEPM, patente de introducción 148.459).

¹⁵⁸ AHOEPM, patente de invención 157.556 solicitada por Daniel Mangrané Mangrané, residente en Barcelona. La memoria, de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Barcelona, el 28/05/1942; la patente se concedió el 01/03/1943 y fue publicada el mismo día de su concesión, el 16/04/1943.

proponiéndose en algún caso el uso de algún catalizador de tipo deshidratante como el ácido sulfúrico, cloruro de zinc, cloruro de calcio o ácido acético anhidro entre otros.

La empresa química *Productos Pyre-Daniel Mangrané S.A.* venía preparando un nuevo proceso industrial para la fabricación del ácido acetil-salicílico, realizándose en la misma compañía todo el proceso operativo, desde la sulfonación del benzol (patente de invención 139.746, concedida el 14/11/1935), fabricación de ácido fénico, preparación de ácido salicílico y acetilación de este último, rentabilizando así el procedimiento gracias a la utilización de reactivos obtenidos por procedimientos elaborados en la misma empresa, a la recuperación de los reactivos utilizados y al aprovechamiento de los productos intermedios obtenidos.

El procedimiento objeto de la invención se lleva a la práctica del siguiente modo: sobre una mezcla de acetato sódico anhidro y ácido acético glacial contenida en un depósito inatacable y provisto de agitación y doble fondo, se hace pasar a reflujo una corriente de anhídrido sulfuroso gaseoso, obtenido en la propia empresa como producto secundario de la fabricación del fenol, y gas cloro, produciéndose la reacción:



El ácido acético actúa como catalizador en la reacción entre el cloro y el anhídrido sulfuroso, para formar cloruro de sulfurilo, como producto intermedio. A continuación se incorpora a la reacción la cantidad necesaria de ácido salicílico, que resulta acetilado sin dificultad. El acetato sódico anhidro actúa de catalizador en la reacción de acetilación del ácido salicílico. Una vez terminada la reacción de acetilación del ácido salicílico, la mezcla se calienta a 90° C, se filtra y se centrifuga para aprovechar el ácido acético. El producto resultante se lava varias veces con agua destilada y se consigue un ácido acetil salicílico exento de ácido salicílico y de otras impurezas.

Frente a los métodos de acetilación del ácido salicílico con anhídrido acético, el nuevo método propuesto presenta, a juicio del solicitante, las siguientes ventajas:

- Se evitan las incomodidades del manejo del anhídrido acético.
- La acetilación del ácido salicílico se efectúa en el mismo aparato productor de anhídrido acético, sin necesidad de separar este producto ni ser necesaria una rectificación.
- Los productos químicos que se utilizan son materias primas de uso común (cloro, acetato sódico, ácido acético), asequibles, recicladas (el anhídrido sulfuroso procede como producto intermedio de la fabricación del fenol) y reciclables.

José Andreu Miralles y Juan Andreu Miralles

Con fecha 29 de marzo de 1951, los hermanos José y Juan Andreu Miralles presentan un “Procedimiento para la obtención de ácido acetilsalicílico”¹⁵⁹. El método

¹⁵⁹ AHOEPM, patente de invención 197.259, solicitada por José y Juan Andreu Miralles, domiciliados en Rambla de Cataluña 66, en Barcelona. Presentan una memoria descriptiva de seis páginas escritas por una sola cara, firmada en Barcelona a 29/03/1951. La patente se concedió el 24/10/1952 y se publicó el 01/12/1952.

propuesto consiste en acetilar el ácido salicílico por tratamiento en caliente con una mezcla acetilante de ácido acético y anhídrido acético, a la que se añade una pequeña cantidad de ácido sulfúrico, manteniendo la temperatura a 90º C hasta que finalice la reacción; en este punto, se deja enfriar y se separa el ácido acetilsalicílico formado por cristalización; los cristales formados se separan por filtración, se escurren, se lavan con agua destilada y finalmente se secan.

Los líquidos madres de la cristalización llevan disueltas cantidades de ácido acético y ácido acetilsalicílico que pueden recuperarse por destilación. El ácido acetilsalicílico recuperado se purifica por recristalización en alcohol de 90º, con lo que se consigue un rendimiento en ácido acetilsalicílico puro superior al 92%.

Según los autores, el procedimiento propuesto presenta, frente a métodos clásicos precedentes¹⁶⁰, las siguientes ventajas: su práctica no entraña riesgos, los reactivos que se utilizan son baratos y fáciles de adquirir y, además, se consigue un elevado rendimiento.

Raúl Roviralta Astoul

En el verano de 1953, Raúl Roviralta Astoul reivindica, por medio de una solicitud de patente, el derecho a introducir y explotar “Un procedimiento de preparación de sales estables del Ácido Acetilsalicílico de metal polivalente”¹⁶¹, no conocido ni practicado en España. Según el solicitante, pese a las enormes ventajas que presentan las sales del ácido acetilsalicílico frente al ácido, ha sido éste el que se ha venido utilizando casi de un modo exclusivo en la industria farmacéutica, debido a la inestabilidad de las sales frente a los procesos de hidrólisis. Para inhibir este proceso y frenar la hidrólisis de las sales del ácido acetilsalicílico, incorpora una pequeña cantidad de sales minerales, del mismo o análogo metal, en una proporción de no más de un 5%. Con esta estrategia el autor consigue un producto estable que puede almacenarse y manejarse a temperatura ambiente, sin más preocupación que evitar la humedad¹⁶².

¹⁶⁰ Los métodos clásicos para la obtención del ácido acetilsalicílico, referidos por los autores, se basan en la reacción del ácido salicílico con el ácido o el anhídrido acético o con el cloruro de acetilo, aunque los procedimientos con cloruro de acetilo se van abandonando por la corrosión en el utillaje que produce el clorhídrico que se obtiene en la reacción entre el cloruro de acetilo y el ácido salicílico para producir ácido acetilsalicílico; para fijar este ácido clorhídrico se suele utilizar piridina como vehículo disolvente del mismo. Tanto el cloruro de acetilo como la piridina son productos de difícil obtención. Entre otras variantes metodológicas en los procedimientos de obtención tradicionales de ácido acetilsalicílico se mencionan la acetilación con cloruro de acetilo y ácido acético; en concreto, la acetilación con ácido acético por el método de Einhorn precisa la adición de oxiclورو de fósforo para obtener, junto al ácido fosfórico, el cloruro de acetilo, que luego, al actuar sobre el ácido salicílico, provocará la acetilación del mismo. En el caso de la acetilación con anhídrido acético, la más corrientemente empleada, se utiliza como disolvente el benceno o el tolueno y, en ocasiones, es aconsejable añadir, como catalizador, ácido sulfúrico o sales de piridina o de dimetilanilina.

¹⁶¹ AHOEPM, patente de introducción 210.278, solicitada por Raúl Roviralta Astoul, con residencia en Avenida del Dr. Andreu 38-42, de Barcelona. El procedimiento que se reivindica va descrito en una memoria de seis hojas foliadas, mecanografiadas por una sola cara; entregada y firmada en Madrid, el 09/07/1953; la patente fue concedida el 12/09/1953 y se publicó al mes siguiente, el 16/10/1953.

¹⁶² Por ejemplo, se puede obtener acetilsalicilato cálcico y acetilsalicilato magnésico, secos y estables, por incorporación de cantidades adecuadas de cloruros y carbonatos cálcicos y magnésicos,

En general, para preparar sales estables del ácido acetilsalicílico, el procedimiento podría resumirse en los siguientes puntos:

- a. Preparación de una solución concentrada de acetilsalicilato alcalino o magnésico, en el que se disuelve una pequeña cantidad de carbonato del mismo metal.
- b. Precipitación de la sal (cálcica o magnésica), por adición del cloruro respectivo.
- c. Separación del precipitado cristalino formado.
- d. Desecación del producto obtenido, a temperatura moderada.

2.2.b. Para-aminofenoles: fenacetina

Instituto Llorente: Jacinto Megías Fernández

Con fecha 17 de abril de 1942 se presenta, en el Registro, un expediente para solicitar patente de invención a favor de Jacinto Megías Fernández, probablemente como director y en representación del *Instituto Llorente*, por un “Procedimiento para la obtención de derivados del para-etoxi-amino-benceno cuya función amínica queda bloqueada por condensación con aldehídos”¹⁶³. En la memoria descriptiva, el autor comienza la exposición ensalzando el procedimiento:

“Dada la técnica del procedimiento cuya patente se solicita, huelgan los encarecimientos que pudiéramos hacer sobre la trascendencia del mismo, y que puede ser medida exclusivamente por aquellas personas capacitadas de un modo especial, que pueden apreciar en toda su extensión las ventajas extraordinarias que supone la aplicación del procedimiento solicitado (...)

Ante esta descripción del invento, cuya importancia para la terapéutica queda también puesta de relieve dada la pequeña toxicidad que con el producto se consigue”.

El procedimiento descrito consiste, fundamentalmente, en la condensación del para-etoxi-amino-benceno con el aldehído benzoico, proceso que transcurre fácilmente y que rinde compuestos con actividad analgésica y antipirética, ya que los compuestos obtenidos, al tener bloqueado el grupo amínico, presentan la ventaja de su baja toxicidad. En la descripción del método se señala que una molécula de para-etoxi-amino-benceno se disuelve en alcohol, sobre esta disolución se vierte otra disolución alcohólica de benzoaldehído, lo que hace que la temperatura se eleve espontáneamente

respectivamente, a las sales acetilsalicílicas correspondientes, durante el proceso de cristalización. Con esto consigue mejorar la estabilidad frente a la hidrólisis y al calor. Los autores señalan haber observado que, con la sola adición de cloruros de la misma base o análoga, mejora ya considerablemente la estabilidad frente a la hidrólisis, pero esta estabilidad aún se mejora con la adición de ínfimas cantidades de los carbonatos respectivos, de modo que si se añaden carbonatos, se puede reducir la cantidad de cloruros necesarios para obtener el mismo grado de estabilización, pudiéndose decir que la presencia de carbonatos potencia el efecto estabilizador de los cloruros. De este modo se consiguen ventajas fundamentalmente en lo relacionado con el sabor y la higroscopicidad.

¹⁶³ AHOEPM, patente de invención 156.753, solicitada por 20 años a favor de Jacinto Megías Fernández, de nacionalidad española, con residencia en Madrid. La memoria donde se describe el procedimiento consta de tres hojas mecanografiadas, por una sola cara, y de cuarenta y cuatro líneas; está firmada en Madrid, el 17/04/1942. La patente fue concedida el 09/02/1943 y publicada el 16/04/1943.

y precipite un compuesto que se purifica por cristalización y cuya fórmula general es: $R-C=N-C_6H_4-O.C_2H_5$, en la que R puede ser un radical cualquiera.

Julio Gómez D'Calderón y Fernando de Pedro Julve

Finalizando el año 1947, Julio Gómez D'Calderón y Fernando de Pedro Julve, presentan en el Registro una solicitud de patente de invención sobre un "Procedimiento para la aplicación del para-toluenulfocloruro, residuo de la fabricación de orto-sulfimidabenzóica, para la obtención de para-acetil-fenetidina"¹⁶⁴.

El procedimiento clásico para la obtención de para-acetil-fenetidina consistía en etilar el grupo hidroxilo del para-nitrofenol con alcohol etílico o con sulfato de etilo, método que requería el uso de autoclaves y daba rendimientos muy bajos, lo que implicaba en definitiva, un coste elevado del producto. El nuevo procedimiento presentado utiliza el poder etilante del éster etílico del para-toluen-sulfocloruro, un subproducto de la fabricación de la orto-sulfimida-benzóica por el procedimiento de Fhalberg y Heyden, sustancia barata y que se encuentra fácilmente en el mercado nacional.

Los pasos del procedimiento se describen del siguiente modo: sobre 1.000 g de para-toluen-sulfocloruro se agregan 1.500 g de alcohol etílico comercial, agitando bien y rodeando el vaso de precipitado que contiene la solución con una mezcla frigorífica de hielo y agua para que la temperatura se mantenga a 5-6º C. Sobre la mezcla alcohólica del para-toluen-sulfocloruro se va vertiendo, con un embudo de decantación, una disolución de sosa cáustica del 25% en peso, con agitación continua y cuidando de que la temperatura no exceda de 20-23º C; al cabo de 2-3 horas la reacción ha terminado, entonces el vaso de precipitado se calienta a 35º C, a esta temperatura el éster formado está en estado líquido, pero no así el para-toluen-sulfocloruro que no ha reaccionado y que se separa por filtración. En el resto del filtrado se separan dos capas, la superior formada por alcohol y agua, y la inferior es un aceite semicristalino constituido por para-toluen-sulfonato de etilo; se decanta la capa superior y se lava la inferior con agua fría varias veces y así se obtienen unos 950 g de para-toluen-sulfonato de etilo. A continuación se disuelve un mol del para-toluen-sulfonato de etilo obtenido, con un mol de para-nitrofenol en lejía sódica; al cabo de 5-6 horas de calentamiento la etilación ha terminado con un rendimiento del 90%. A partir del para-nitrofenetol por reducción se obtiene la para-fenetidina y de ésta, por acetilación, la para-acetil-fenetidina o fenacetina¹⁶⁵. Tratando el para-nitrofenol por los agentes de etilación, se transforma en para-nitrofenetol y el para-nitrofenetol reducido produce la fenetidina y la fenetidina acetilada origina la fenacetina.

¹⁶⁴ AHOEPM, patente de invención 180.768, cuyo registro se solicita a favor de Julio Gómez D'Calderón y Fernando de Pedro Julve, ambos residentes en Barcelona. La memoria descriptiva presentada consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas, por una sola cara, con un contenido total de ciento treinta líneas; está presentada en Madrid, el 03/12/1947, la patente fue concedida al día siguiente, el 04/12/1947 y publicada el 16/01/1948.

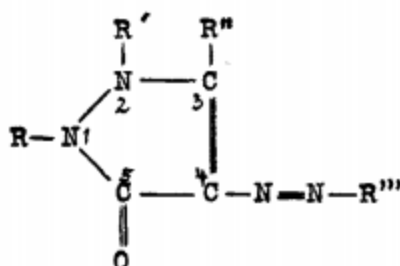
¹⁶⁵ La fenacetina preparada a partir de para-fenetidina es un analgésico antipirético no narcótico derivado de la anilina. La fenacetina se absorbe en la primera porción del tubo digestivo y se transforma en el hígado en para-aminofenol y N-acetil-para-aminofenol (acetaminofeno o paracetamol), que es conjugado y excretado en la orina. El paracetamol sería pues un metabolito de la fenacetina.

2.2.c. Pirazolonas

Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A. [FAES]

A nombre de la empresa *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.*¹⁶⁶ se presenta, en abril de 1953, una solicitud de registro de patente para proteger un invento propio sobre “Un procedimiento para la obtención de un nuevo azoderivado”¹⁶⁷. Se trata de un método para la obtención de un derivado de la pirazolona dotado, según los autores, de una potente actividad terapéutica y con menor toxicidad que la presentada por otros derivados pirazolónicos.

Hasta el momento del estudio, los derivados azoicos del grupo de las pirazolonas, muchos de los cuales tenían aplicación como colorantes, se venían obteniendo por copulación de la sal de diazonio de una amina aromática con una pirazolona más o menos sustituida. El nuevo método propuesto por los solicitantes consiste en la diazotación de un grupo amínico insertado en el anillo pirazolónico, con posterior copulación con un ácido fenol carbónico; por esta vía obtienen compuestos de fórmula general:



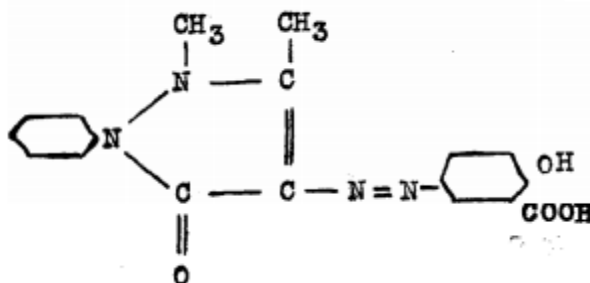
donde R, R', R'' y R''', representan radicales alifáticos o aromáticos. Según los autores, para la numeración del anillo se atienen a las normas de nomenclatura de la cuarta edición del *Beilsteins Handbuch der Organischen*¹⁶⁸.

¹⁶⁶ La *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A. [FAES]*, fue constituida en agosto de 1935, con el objetivo de dedicarse a la elaboración y venta de productos químicos, con una orientación más específica al campo químico-farmacéutico. Tuvo su primera sede en Lamiaco, a 12 km de Bilbao, en unos terrenos propiedad de su director gerente, Clemente de Serra Espel, en plena zona fabril. En ella se fabricaron, entre otros productos farmacéuticos: arsenobenzoles para el tratamiento de la sífilis y sus derivados con aplicaciones en medicina, sales de bismuto de aplicación farmacéutica, derivados del ácido barbitúrico y hexametil-entetramina; también se interesaron por las pirazolonas y otros productos de síntesis. GELEIDAS DE AGRIGENTO. “Hacia otra España. La Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A., de Vizcaya”. *Revista Blanco y Negro*, 45(2317) [15/12/1935]: 175. Madrid, 1935. Tras el paréntesis de la guerra civil, durante la década de 1940, el negocio se fue expandiendo gracias a la producción de insecticidas para la agricultura, como ‘Detano’ y ‘Gamafaes’, así como insecticidas organoclorados como el dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), ‘Malation’ y ‘Lindano’, también produjeron herbicidas, productos anticriptogámicos, insecticidas de uso doméstico, incluso algún raticida como ‘Muriton’.

¹⁶⁷ AHOEPM, patente de invención 208.830, solicitada a favor de la entidad *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos, S.A. [FAES]*, con domicilio social en Lamiaco (Bilbao). La memoria fue entregada y firmada, en Madrid, el 18/04/1953; se concedió al año siguiente, el 27/04/1954; su publicación data del 01/06/1954.

¹⁶⁸ *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie* es una recopilación de información contrastada sobre los compuestos de carbono extraídos de la literatura de revistas y patentes. La cuarta edición se publicó en 503 volúmenes (más de 440.000 páginas) de 1918 a 1998; cubrió, de manera completa, la

De entre los posibles compuestos obtenidos, merece especial atención el derivado en el que el radical pirazolónico es la 4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-pirazolona y el agente copulante es el ácido 2-hidroxibenzóico, de modo que se obtiene un compuesto cuya fórmula es:



Para cuya obtención proceden, en líneas generales de la siguiente forma: primero preparan una disolución de 1-fenil-2,3-dimetil-pirazolona en ClH 2,5 N, esta pirazolona se diazota con un equivalente de nitrito sódico (NO₂Na) a baja temperatura, para producir 4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-pirazolona que, posteriormente, se copula con una solución alcalina del ácido 2-hidroxibenzóico.

Laboratorio Miquel: Juan Miquel Quintilla

En septiembre de 1953, Juan Miquel Quintilla¹⁶⁹ presento, en el Registro, una solicitud de patente sobre “Un procedimiento para preparar 3,5-dioxopirazolidina y sus derivados de sustitución”¹⁷⁰. Lamentablemente la memoria no se encuentra disponible en el expediente, por lo que solo disponemos de los datos que figuran en la ficha resumen del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas.

Laboratorio del Dr. Esteve

Con fecha de 13 de septiembre de 1953, los representantes del *Laboratorio del Dr. Esteve* presentan una solicitud de patente por “Un procedimiento de obtención de

literatura sobre Química orgánica hasta 1959 y, de forma más selectiva, de los compuestos heterocíclicos hasta 1979.

¹⁶⁹ Joan Miquel Quintilla (1912-1983), nació en Barcelona, estudió Ciencias químicas y Farmacia en la Universidad de Barcelona. Amplió sus estudios en Nüremberg, Heidelberg y París. Tras adquirir una oficina de farmacia en la Gran Vía de Barcelona, comenzó a elaborar medicamentos industriales con productos y patentes originales. Así nació, en los años cuarenta, *Laboratorio Miquel*, que llegó a tener más de 100 productos registrados, entre ellos las populares ‘Centramina’ y ‘Altimina’. Paralelamente a su actividad farmacéutica, Miquel fue uno de los pioneros de la fotografía en color en España; participó en diversas exposiciones internaciones y, en 1965, ganó la medalla de oro de la Asociación Internacional de Arte Fotográfico, con sede en París ([Offarm]. “Celebrado el I Premio de Fotografía Dr. Joan Miquel”. *Revista Offarm*, 23(6): 17. Barcelona, 2004).

¹⁷⁰ AHOEPM, patente de invención 211.285, solicitada por Juan Miquel Quintilla, domiciliado en Viladomat 71, de Barcelona. Lamentablemente la memoria no se encuentra disponible en el expediente; nos consta que la solicitud se entregó el 10/09/1953; la patente fue concedida el 13/10/1953 y fue publicada el 16/11/1953.

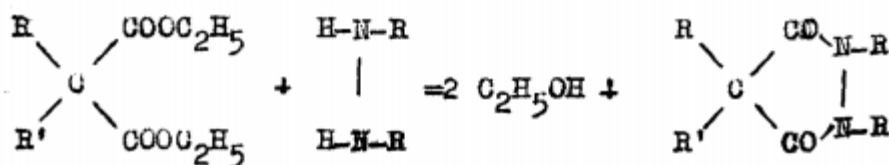
derivados de la 3,5-diketo-pirazolidina¹⁷¹, procedimiento del que no disponemos de la memoria descriptiva y, por tanto, sólo reflejamos los breves datos que figuran en la ficha del AHOEPM.

Juan Miquel Quintilla y Antonio Esteve Subirana

Fruto de la relación entre los fundadores del *Laboratorio Miquel y Laboratorio del Dr. Esteve S.A.*, surge la unión para el desarrollo de “Un procedimiento para la preparación de la 1,2-difenil-pirazolidina-3,5 y de sus derivados de sustitución en posición 4”¹⁷², como carecemos de su memoria descriptiva, apenas podemos más que mencionarlo.

José Robert Mestre: Laboratorio Robert

Finalizando el año 1953, José Robert Mestre, en representación del *Laboratorio Robert*, presenta ante el Registro de la propiedad industrial una solicitud de patente para proteger un “Nuevo procedimiento de fabricación de 3,5-pirazolidonas”¹⁷³. Se trata de la fabricación de 3,5-pirazolidonas de interés terapéutico, para cuya obtención es adecuada, a juicio del autor, la siguiente reacción:



Es decir la reacción entre la hidracida y el éster del ácido malónico, para dar 3,5-pirazolidonas, también llamadas 3,5-dioxipirazolidinas, donde R y R' pueden ser hidrógeno o radicales alifáticos o aromáticos, iguales o diferentes. Cuando un átomo de hidrógeno de un grupo NH₂ se sustituye por un radical aromático, al disminuir e incluso anularse el carácter básico del grupo funcional, se requeriría la acción de un agente condensante para lograr la síntesis citada; este agente condensante es, por lo general, el metilato o etilato sódico, necesitándose el uso de alcohol absoluto como disolvente para que tenga lugar la reacción.

¹⁷¹ AHOEPM, patente de invención 211.291, solicitada a favor de la entidad *Laboratorio del Dr. Esteve S.A.*, ubicada en Avenida de la Virgen de Montserrat 209, de Barcelona. La solicitud fue presentada al Registro el 13/09/1953; la patente se concedió el 13/03/1954 y su publicación se hizo efectiva el 16/04/1954.

¹⁷² AHOEPM, patente de invención 214.740, solicitada por Juan Miquel Quintanilla, domiciliado en Viladomat 71 y Antonio Esteve Subirana, con domicilio en Avenida de la Virgen de Montserrat 209, ambos en Barcelona. En la ficha del AHOEPM figura la memoria como presentada el 08/05/1954, la patente fue concedida el 14/05/1954 y publicada el 16/05/1954.

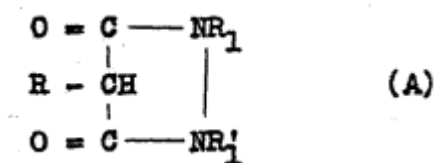
¹⁷³ AHOEPM, patente de invención 212.764, solicitada por José Robert Mestre, del que figura domicilio en Barcelona, en la calle Valencia número 314. El procedimiento presentado queda sustancialmente descrito en una memoria de seis hojas de texto, mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Madrid a 17/12/1953, la concesión es de 05/01/1954 y su publicación data de 16/02/1954.

Tras nuevos estudios y experiencias, se propone una nueva técnica de mayor utilidad y que rinde un producto de mejor calidad. Se trata de sustituir el alcohol etílico usado como disolvente de las sustancias reaccionantes, éster malónico e hidracinas, por un alcohol de tres o más carbonos, como el alcohol butílico o el amílico, y reemplazar el etilato sódico, usado como medio condensante, por el butilato o el amilato sódico, así la reacción transcurre particularmente bien al alcanzarse una temperatura de reacción óptima para la síntesis, dado el relativamente alto punto de ebullición de los alcoholes, consiguiéndose además mejores rendimientos, que pueden alcanzar hasta un 90% del previsto teóricamente. Si para la síntesis se utilizaran hidracinas sustituidas simétricas con radicales aromáticos, dada la facilidad con que estas se oxidan, se prevé también en el procedimiento el uso de una corriente de gas inerte, como hidrógeno o nitrógeno para que se efectúe la reacción de síntesis.

José María Calzada Badía: Laboratorio Estedi

En el diciembre de 1954, José María Calzada Badía, en representación del *Laboratorio Estedi* del que era director técnico, presentó una solicitud de patente para un “Procedimiento para la preparación de derivados de la 3,5-dioxo-pirazolidina substituida en posición 4 y de sus sales”¹⁷⁴.

La estructura general de las 3,5-dioxo-pirazolidinas responde a la fórmula general:



donde los radicales R, R₁ y R'₁ están constituidos por:

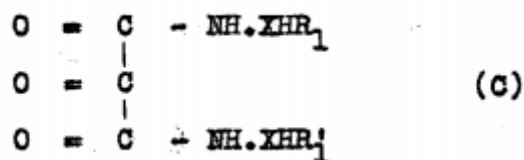
“R.- Una cadena carbonada de varios átomos de carbono hasta el homólogo 10, la cual está fijada por un átomo de carbono primario o secundario con el núcleo de pirazolidina, esencialmente un hidrocarburo alifático o cicloalcano o alifático aril-substituido.

R₁.- Un radical cualquiera, especialmente fenilo, no substituido o substituido por grupos alquilo o alcoxi, los cuales pueden contener varios átomos de carbono hasta el homólogo 3.

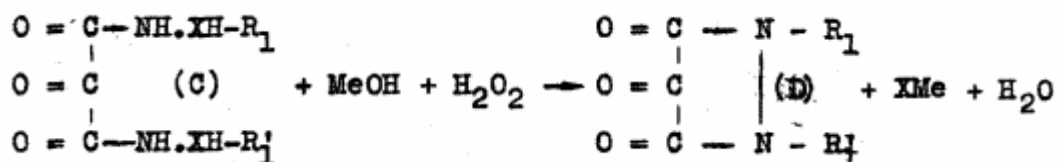
R'₁.- Puede tener la misma estructura que el radical anterior, formando una 3,5 dioxo-pirazolidina simétrica o asimétrica, según los radicales”.

Estas 3,5-dioxo-pirazolidinas pueden prepararse haciendo reaccionar el cloruro del ácido mesoxálico, o en general un haluro de ácido, de fórmula: CO₃X₂, con una amina primaria, H₂N-R₁, para originar el clorhidrato del trioxo-propano-1,3-diaril-amino:

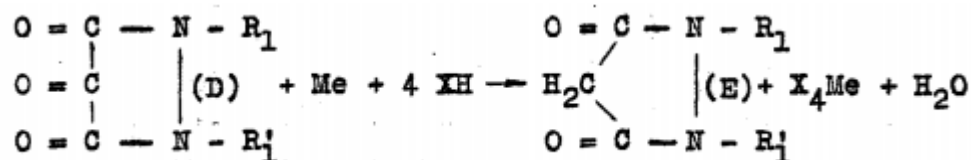
¹⁷⁴ AHOEPM, patente de invención 219.066, solicitada a nombre de José María Calzada Badía, director técnico del *Laboratorio Estedi*, residente en Barcelona, Balmes 16, 4º 1ª. La memoria presentada consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina, por una sola cara; está firmada en Madrid, a 18/12/1954; se concedió el 07/01/1955 y se publicó el 01/02/1955.



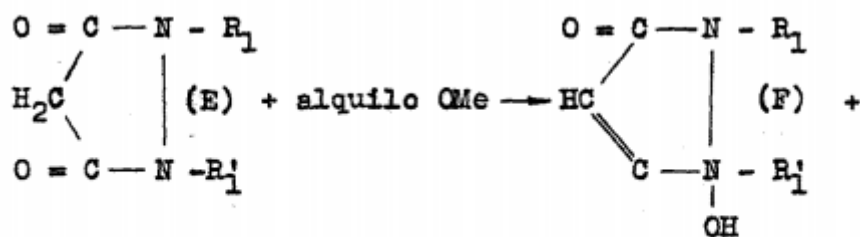
Este derivado (C), por oxidación en medio básico y con perhidrol como agente oxidante, se transforma en 3,4,5-trioxo-1,2-diaril-pirazolidina sustituida, por cierre del anillo (D):



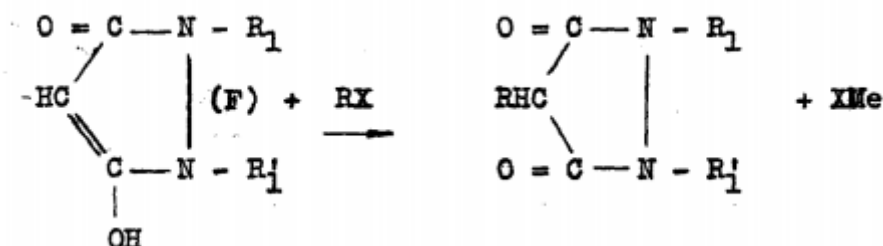
Tratando esta 3,4,5-trioxo-1,2-diaril-pirazolidina sustituida (D) con un reductor, se transforma en la correspondiente 3,5-dioxo-1,2-diaril (o alquil) pirazolidina (E):



Para la obtención de los derivados de las 1,2-diaril (o alquil)-3,5-dioxo-4-n-pirazolidinas sustituidas a partir de (E), se trata a este compuesto con un haluro de alquilo (R-X) en presencia de un agente condensante, como sodio alcoholato, los hidrógenos de la posición 4 del núcleo pirazolidínico son sustituidos por metales y, para que ello se efectúe, ha de tener lugar lo que comúnmente se define como 'enólisis', lo cual se activa con compuestos de silicio que actúan como catalizadores:

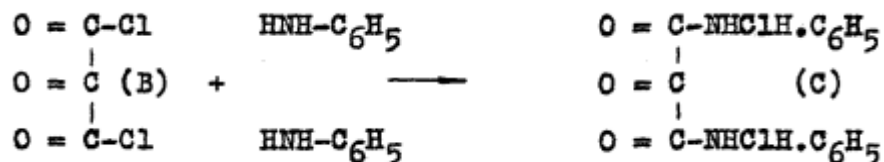


+ alquilo OH

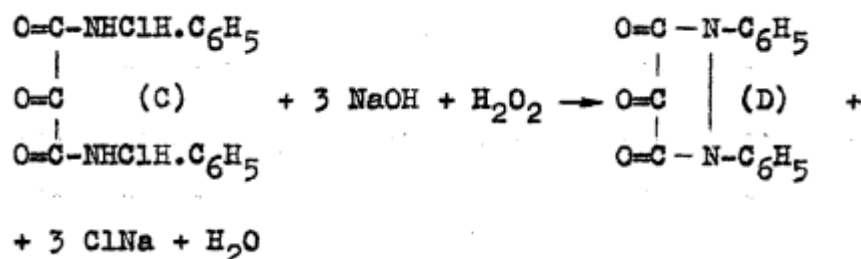


En la memoria incluso se detalla, de un modo práctico, un proceso de elaboración del método descrito del modo siguiente: a una disolución de 20 g. de fenilamina en 100 cm³ de éter anhidro, se le va añadiendo lentamente 15,5 g. de cloruro

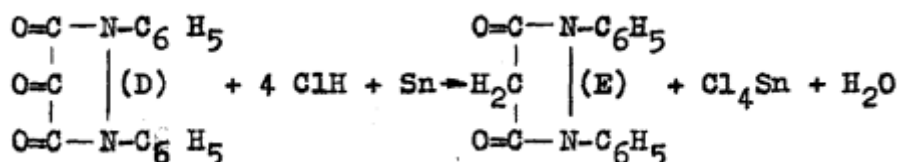
del ácido mesoxálico (B), una vez añadido, se calienta durante dos horas, se le añade agua y se elimina por decantación la capa etérea. El líquido acuoso se purifica con negro animal y se filtra. Los extractos acuosos se concentran al vacío hasta cristalización, se deja el residuo en nevera y después se filtra la trioxo-propano-1,3-difenilamino-clorhidrato (C).



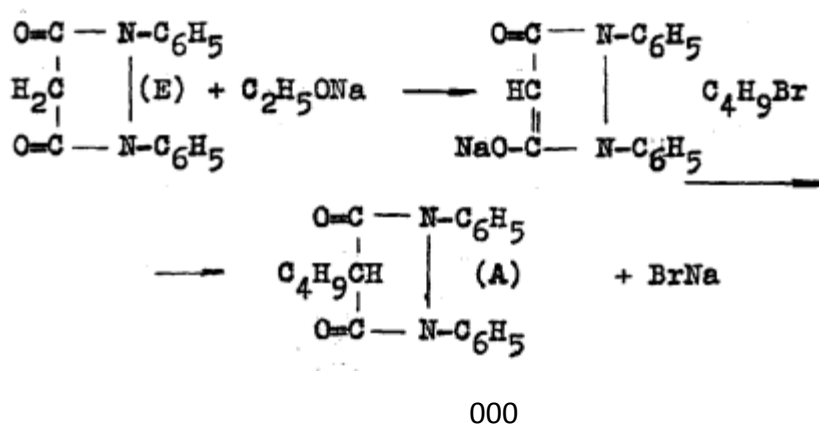
A continuación, a 34 g. de trioxo-propano-1,3-difenilamino-clorhidrato (C), se le añaden 12 g. de NaOH disueltos en 100 cm³ de agua; se calienta y se añaden 120 cm³ de perhidrol al 30% y se sigue calentando durante una hora, al cabo de la cual se neutraliza con ClH al 10% y se extrae con éter. Los extractos se desecan y se destila el disolvente, purificando el residuo por cristalización en acetona:



La 3,4,5-trioxo-1,2-difenilpirazolidina obtenida (26,6 g.) se trata con 12 g. de estaño y 100 cm³ de ClH y se calienta a ebullición. Cuando todo el metal se haya disuelto, se enfría y añade agua para disolver la sal y separar la 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina (E) formada, que se filtra.



Después trata 25,2 g. de la 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina formada (E) con 3 g de sodio metal, disueltos previamente en 200 cm³ de alcohol absoluto, y con 10 g de polvo de vidrio, se lleva a una temperatura de 40-60° C y, en este momento, se añaden 14 g. de bromuro de butilo para, a continuación, calentar a reflujo lentamente durante tres horas. El resultado se purifica con negro animal y se filtra; los líquidos alcohólicos son acidulados con ClH diluido en la proporción 1:3, con lo que cristaliza la 1,2-difenil-3,5-dioxo-n-butil-pirazolidina en forma de agujas blanco-amarillentas, que son blanqueadas por posterior recristalización en alcohol.



Unos años más tarde, el mismo solicitante presenta, ante el Registro de la Propiedad Industrial, un certificado de adición por unas “Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 219.066 que fue concedida el 7 de enero de 1955 por un procedimiento para la preparación de derivados de la 3,5-dioxo-pirazolidina sustituida en posición 4 y de sus sales”¹⁷⁵.

Según habíamos comentado en la patente principal, el paso final para la obtención de los derivados de las 1,2-diaril (o alquil)-3,5-dioxo-4-n-pirazolidinas sustituidas a partir de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina, consistía en tratar este compuesto con un haluro de alcoholo en presencia de un agente condensante, como sodio alcoholato, de este modo los hidrógenos de la posición 4 del núcleo pirazolidínico son sustituidos en un proceso denominado enólisis que es activado por compuestos de silicio que actúan como catalizadores. En la patente principal se había utilizado como haluro de alcoholo, el bromuro de butilo; pero en la práctica se comprobó que sustituyendo este bromuro de butilo por el fluoruro de alcoholo correspondiente, en este caso por fluoruro de butilo, se aseguraban rendimientos más aceptables. En la memoria también se establece que este fluoruro de alcoholo puede ser obtenido por reacción entre el ácido fluorhídrico y el alcohol deseado, en una proporción de 4 moles de ácido por 1 mol de alcohol, en aparato de cobre y a una temperatura de 150º C.

En resumen, se reivindica como objeto de este certificado de adición, las mejoras que consisten en que la transformación de las 3,5-dioxopirazolidinas a 3,5-dioxopirazolidinas-4-n-sustituidas, se lleva a cabo por reacción de las primeras con un fluoruro de alcoholo, llevando a cabo la reacción lentamente y en caliente, en presencia de un agente condensante y de catalizadores como los silicatos alcalinos o alcalinotérreos, en proporción equimolecular al derivado fluorado que se utilice.

Manuel Portabella Buxens

En septiembre de 1955, Manuel Portabella Buxéns (1913-2000) presentó en el Registro una memoria descriptiva para solicitar una patente de invención que

¹⁷⁵ AHOEPM, patente 238.405; corresponde a un certificado de adición sobre la patente principal (AHOEPM, patente 219.066), concedida el 07/01/1955. El certificado de adición fue solicitado a favor de José María Calzada Badía, domiciliado en Balmes 16, 4º 1ª de Barcelona; presentó estas mejoras en una memoria descriptiva de cinco hojas foliadas, firmada en Barcelona, a 20/10/1957, la patente sobre esta mejora fue concedida el 02/12/1957 y publicada el 16/03/1958.

protegiera, por veinte años, un “Procedimiento para la obtención de un compuesto de dimetilamino-fenildimetilpirazolona con ácido sulfosalicílico o sus sales”¹⁷⁶.

La dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona, por sus propiedades antitérmicas y analgésicas se venía utilizando desde años atrás, bien sola o en asociación con otros compuestos, con el fin de intensificar algunas de sus propiedades: se habían preparado combinaciones de la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona con barbitúricos, con lo que se reforzaban las propiedades analgésicas e hipnóticas; o bien se había asociado con el ácido salicílico o el canfórico para potenciar la acción antitérmica, analgésica y antirreumática. Sin embargo, uno de los inconvenientes que tiene la dimetilamino-fenildimetil-pirazolona, tanto en estado puro como asociada, es que en contacto con el aire se oxida fácilmente, descomponiéndose y tomando una coloración amarilla, tanto cuando está en solución como cuando se lleva a temperatura de fusión para preparar las combinaciones con otras sustancias. Para evitar esta oxidación y aportar estabilidad a las asociaciones de la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona, se habían ideado diversos métodos, unos para impedir la oxidación, trabajando en una atmosfera libre de oxígeno, y otros para proteger el compuesto con sustancias reductoras que impidan la oxidación.

El método propuesto en esta patente consiste en unir a la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona un radical que aporta dos objetivos: aumentar las propiedades analgésicas, antipiréticas y antirreumáticas y, a la vez, conseguir un compuesto estable que pueda ser preparado fácilmente sin sufrir oxidación y que resultara más soluble en agua que el compuesto en estado puro. Para conseguir estos objetivos utilizan sustancias reductoras, como el ácido sulfosalicílico que, a la vez que aportan estabilidad, dotan al compuesto de mayor solubilidad; el radical salicílico del ácido sulfosalicílico refuerza las propiedades terapéuticas de la dimetilamino-fenildimetilpirazolona, y el grupo SO₃ la protege de la oxidación por sus propiedades reductoras. Si además incorpora un radical estroncio a la molécula del ácido sulfosalicílico, se dota al compuesto de propiedades estimulantes sobre los centros respiratorios, evitándose la acción hipotensora de estos preparados antitérmicos analgésicos; además el sulfosalicilato de estroncio aumenta la solubilidad de la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona en agua. El preparado propuesto en la patente se consigue con la unión de una molécula de sulfosalicilato de estroncio con dos moléculas de dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona, lo que se corresponde con la proporción de dos partes de sulfosalicilato de estroncio (40%) con tres partes de dimetilamino-fenildimetilpirazolona (60%).

Apoyándose en bibliografía y estudios previos sobre estos compuestos¹⁷⁷, el equipo del solicitante presenta sus estudios y ensayos clínicos realizados en dispensarios

¹⁷⁶ AHOEPM, patente de invención 224.130, solicitada por Manuel Portabella Buxens, domiciliado en Barcelona, Rambla de Cataluña 102. La memoria presentada, en Madrid, el 24/09/1955, está redactada en siete hojas, foliadas y mecanografiadas por una de sus caras. La patente se concedió el 05/10/1955 y fue publicada el 16/11/1955.

¹⁷⁷ El autor solicita la patente sobre su procedimiento, fruto de sus propios ensayos clínicos y estudios que se basan en publicaciones previas como las de Heinrich Berning (1908-1994), quien considera que el compuesto formado por la unión entre la dimetil-amino-fenil-dimetil-pirazolona con sulfosalicilato de estroncio presenta un efecto antipirético y analgésico superior al presentado por la dimetil-amino-fenil-dimetil-pirazolona pura, indicando que el compuesto ejerce un efecto estimulante sobre la respiración debido al radical estroncio, e incluso describe que en conejos a los que había bajado la presión experimentalmente con el producto ‘Pernocton’, consiguió subírsela hasta su estado inicial con

de reumatología de la Facultad de Medicina de Barcelona, en los Servicios del Dr. Barceló y Dr. Cirera Voltá entre otros, comprobándose las diferencias observadas entre el compuesto dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona-sulfosalicilato de estroncio y la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona, también denominada dimetil-amino-fenazona o piramidón, en estado puro, pudiéndose afirmar que frente al piramidón, el compuesto formado por la asociación de este con el sulfosalicilato de estroncio, no amarillea al no sufrir oxidación, sus propiedades farmacológicas están acentuadas, está desprovisto de toxicidad, y puede usarse en inyectables de administración intramuscular e intravenosa.

Los resultados obtenidos en los ensayos realizados ponen de manifiesto diferencias entre las propiedades farmacológicas del compuesto dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona-sulfosalicilato de estroncio frente a la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona (dimetilamino-fenazona o piramidón), que se pueden resumir, según los autores de la memoria, en los siguientes puntos:

- El sulfosalicilato de estroncio refuerza en un 20% la acción antipirética de la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona.
- El compuesto obtenido se comporta como tónico vascular periférico, lo que lo distingue de todos los antipiréticos-analgésicos habituales que tienen tendencia a disminuir la presión arterial.
- El radical estroncio aporta propiedades estimulantes sobre los centros respiratorios, también ejerce un efecto adrenérgico que promueve el aumento de la presión sanguínea, contrarrestando el efecto hipotensor y depresivo de la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona.
- Posee una intensa acción analgésica central, superior a la de la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona pura; además, por su solubilidad, puede emplearse en inyecciones intramusculares e intravenosas.
- Potencia la acción de dosis infraumbrales de morfina y las de hipnóticos tipo uretano.
- Por último, la dosis tóxica del compuesto dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona-sulfosalicilato de estroncio es inferior a la de la dimetil-amino-fenildimetil-pirazolona, lo que permite un amplio margen en la dosificación.

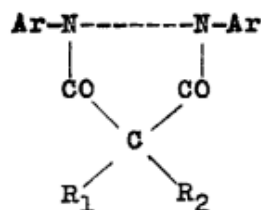
Eliseo Vergés Massot

Justo antes de las Navidades de 1955, Eliseo Vergés Massot presenta en el Registro una memoria para solicitar la concesión de una patente que proteja un “Procedimiento para la obtención sintética de derivados heterocíclicos”¹⁷⁸, de invención

dimetil-amino-fenil-dimetil-pirazolona-sulfo-salicilato de estroncio, lo que no ocurría con el piramidón solo. Estudios análogos fueron aportados por otros investigadores como Erwin Seidmann quien encuentra que el preparado resulta un buen analgésico y un antipirético de acción segura y eficaz, sin efectos perjudiciales para los órganos respiratorios y circulatorios, indicando que tras su administración, no se observaron sudores en los enfermos. En la misma dirección se encuentran los estudios aportados por A. Schlüter y C. Coester.

¹⁷⁸ AHOEPM, patente de invención 225.801, solicitada por Eliseo Vergés Massot, de nacionalidad española, residente en Manresa (Barcelona), Urgel 25. La memoria presentada está redactada en seis hojas, mecanografiadas por una sola cara, firmada en Barcelona, a 20/12/1955; la patente se concedió el 18/01/1956 y fue publicada el 01/03/1956.

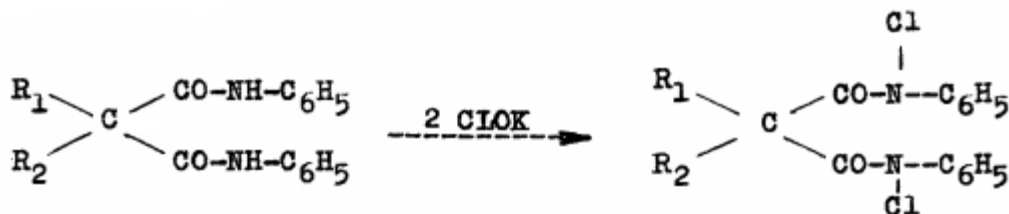
propia. El método se refiere a un procedimiento para preparar derivados heterocíclicos, que pertenecen al grupo de la 3,5-dioxopirazolidina y sus derivados, de fórmula general:



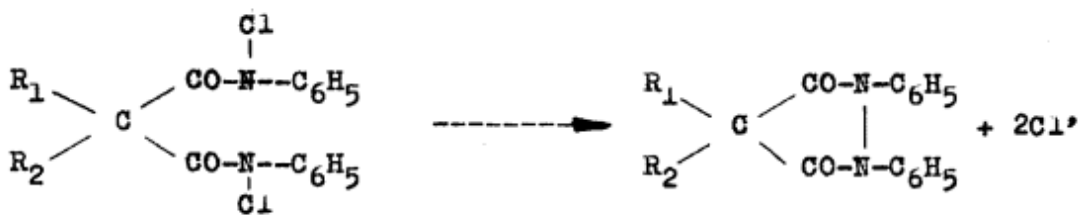
siendo Ar un grupo arilo o arilalquilo sustituido o no y R_1 y R_2 un átomo de hidrógeno o bien una cadena hidrocarbonada de dos a cinco átomos de carbono, saturada o no saturada, que pueden ser iguales o distintas.

El autor, tras revisar estudios previos¹⁷⁹, presenta un procedimiento caracterizado por la formación del núcleo pirazolidínico por ciclación de la correspondiente malondianilida clorada en los nitrógenos amídicos, en el que la ciclación se alcanza por desalogenación catalítica.

Teniendo en cuenta que los procesos clásicos de ciclación precisan de condiciones especiales y presentan dificultades en su ejecución, el solicitante plantea una la obtención del derivado clorado se desarrolla según el siguiente esquema:



en el que se obtiene la N-N'-dicloromalondianilida por emigración de los átomos de cloro a posiciones más estables. Posteriormente ha de realizarse una deshalogenación con cierre del anillo pentagonal pirazolidínico, según el esquema:



La diaril-dioxopirazolidina formada se aísla por disolución en álcali caústico y separación de la capa acuosa, filtración y precipitación por adición de ácido clorhídrico¹⁸⁰.

¹⁷⁹ El autor revisó los métodos basados en la reducción de la malondianilida, sustituida o no, mediante un tratamiento con deshidrogenantes apropiados. En el desarrollo técnico del procedimiento, para realizar la introducción de un átomo de cloro en el nitrógeno amídico, consideró los estudios sobre sustancias que presentaran ciertas analogías con las malonildianilidas.

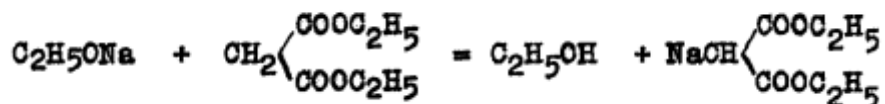
¹⁸⁰ Los autores exponen un desarrollo práctico del método, a modo de ejemplo ilustrativo: preparan, por un lado, una disolución de 40 g. de butil-malonildianilida en 400 cm³ de cloroformo que se usa como disolvente, a continuación se enfría esta solución a 0° C. Por otro lado, preparan una solución de 800 cm³ de hipoclorito potásico 0,2 N, que se enfría a 0° C; en este momento, se añaden 30 g de

Brugarolas Industrial y Comercial S.A.

En julio de 1956 se presentó ante el Registro una memoria solicitando el privilegio de patente sobre un “Procedimiento para la obtención de un derivado purificado de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina”¹⁸¹, solicitado a favor de la entidad dedicada a la fabricación de productos químicos, *Brugarolas Industrial y Comercial S.A.*

Se trata de introducir en España un método para obtener el derivado 1,2-difenil-3,5-dioxo-4n-butil-pirazolidina, ya conocido comercialmente como fenil-butazona. El procedimiento consiste, básicamente, en hacer reaccionar una mezcla equimolecular de diéster etílico del ácido malónico e hidrazobenceno con una solución alcohólica de etilato sódico, seguida de destilación hasta agotamiento del alcohol, manteniendo el residuo a 180º-200º C durante una o dos horas. El derivado sodado obtenido se pone en solución alcohólica y se somete a butilación por tratamiento con bromuro de butilo, se purifica el producto por disolución en carbonato sódico y separación posterior con éter de los compuestos que no han reaccionado. La butilación se realiza añadiendo bromuro de butilo en un exceso del 5% y a una temperatura de 70º C. En el proceso de purificación se separan: el bromuro sódico precipitado, el alcohol sobrante de la fase líquida y, tras el tratamiento en caliente con solución acuosa de carbonato sódico al 10%, se eliminan los productos que no han reaccionado por extracción con éter. La fase acuosa restante se acidula con ClH y se extrae el derivado que interesa con éter, el cual se elimina por destilación; el residuo se disuelve en alcohol etílico en caliente y se finaliza con una separación por cristalización de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4n-butilpirazolidina formada.

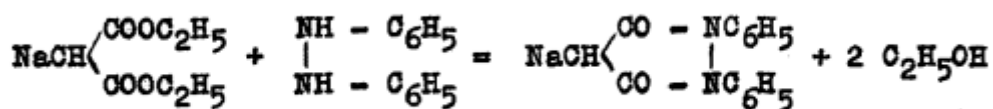
Desglosando las operaciones, con la primera destilación, a medida que desaparece el alcohol se forma el derivado sodado del éster malónico:



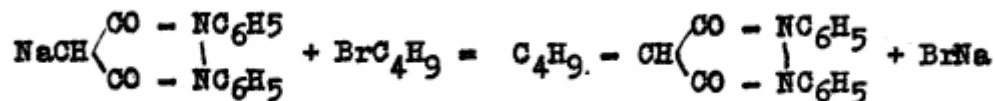
Este derivado sodado del éster malónico formado reacciona con el hidrazobenceno, originando el derivado sodado de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina junto con nuevas moléculas de alcohol:

bicarbonato potásico; esta solución, así preparada, se vierte sobre la primera solución clorofórmica de butil-malonildianilida, bajo agitación continua y manteniendo la temperatura a 0º C durante media hora. Cuando la reacción se ha completado, se separa la capa clorofórmica, se deseca con sulfato sódico y se mantiene a 0º C durante 12 horas. Se filtra y, sobre el líquido filtrado, se adicionan 10 g. de níquel catalítico de Raney activado, agitando a temperatura ambiente durante seis horas, se obtiene un producto desalogenado que se extrae con solución alcalina; se filtra, se precipita con ácido clorhídrico y se consigue obtener 3,5-dioxo-4-butil-pirazolidina.

¹⁸¹ AHOEPM, patente de introducción 229.989, solicitada a favor de la entidad española *Brugarolas Industrial y Comercial S.A.*, con domicilio social en Vía Layetana 92 de Barcelona. El privilegio de la patente se solicita por diez años. El método va descrito en una memoria de ocho páginas, foliadas y mecanografiadas, está presentado en Madrid, el 26/07/1956; la patente se concedió unos días después, el 30/07/1956 y su publicación se hizo efectiva el 16/10/1956.



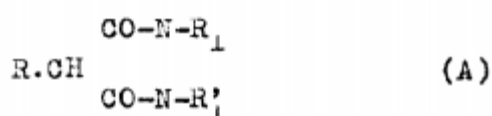
Esta 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina formada se somete a butilación por tratamiento con bromuro de butilo:



Después se elimina el bromuro sódico y el alcohol, se trata el producto con solución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extraen con éter los productos que no han reaccionado (éster dietílico del ácido malónico, hidrazobenceno y bromuro de butilo), incluso se disolverá la 1,2-difenil-4,4-dibutil-3,5-dioxo-pirazolidina que eventualmente se pudiera haber formado. Por acidulación con ClH de la fase acuosa y extracción posterior con éter, pasa a este la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4n-butilpirazolidina, que separaremos al destilar el éter y cristalizar el residuo en alcohol etílico caliente, al enfriarse cristaliza la fenil-butazona formada (1,2-difenil-3,5-dioxo-4n-butil-pirazolidina), la cual puede utilizarse también en forma de sal disolviéndose en sosa cáustica.

Laboratorio Biológico del Dr. López Brea S.A.

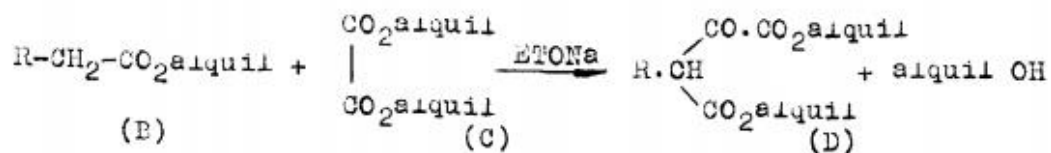
En el verano de 1956, los representantes del *Laboratorio Biológico del Dr. López Brea S.A.*, presentaron en el Registro de patentes, un "Procedimiento para la preparación y síntesis de 1,2-aril-alquil-3,5-dioxo-4-alquil-pirazolidinas"¹⁸². Se trata de un método para la preparación de nuevos derivados de las 3,5-dioxo-pirazolidinas, cuya estructura general responde al esquema:



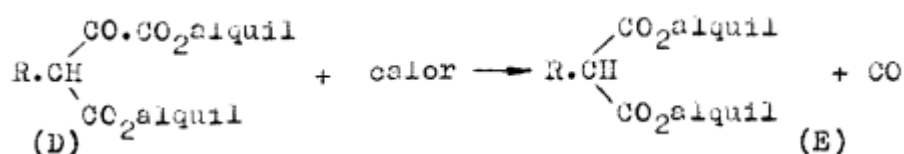
donde R, R₁ y R'₁ serían: R, una cadena carbonada, de varios átomos de carbono, hasta el homólogo 10, la cual está fijada por un átomo primario o secundario con el núcleo de la pirazolidina: esencialmente un hidrocarburo alifático o ciclo-alcano, o alifático aril sustituido. R₁, un radical, especialmente fenilo, no sustituido o sustituido por grupos alquilo o alcoxi, los cuales pueden contener varios átomos de carbono hasta el homólogo 3. R'₁ puede tener la misma estructura que el radical R, formando una 3-5 dioxo-pirazolidina simétrica o asimétrica, según los radicales.

¹⁸² AHOEPM, patente de invención 230.057, solicitada a favor de la empresa *Laboratorio Biológico del Dr. López Brea S.A.*, entidad española domiciliada en León XIII 7, de Barcelona. El método se presentó en una memoria descriptiva de seis hojas, escritas por una sola cara, que se firmó y entregó el 28/07/1956; la fecha de concesión de la patente fue el 31/07/1956 y la de su publicación el 16/10/1956.

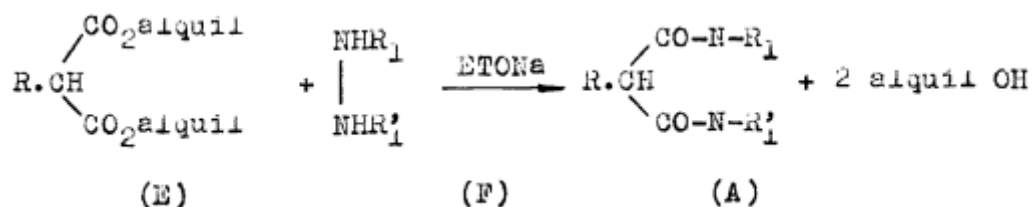
Según los autores, el modo más adecuado para realizar este proceso consiste en hacer reaccionar el éster etílico del ácido hexanoico (B) con el éster dietílico del ácido oxálico (C), en presencia de un agente condensante como el etilato sódico, dando como producto de la reacción la heptanona-2-dioato de etilo-1,3-(oxalil-n-valerianato de etilo) (D):



Este compuesto (D), oxalil acético, es descarboxilado con producción de butil-malonato de etilo con pérdida de CO:



El siguiente paso consiste en condensar los compuestos malónicos obtenidos en la descarboxilación de los derivados oxalil acéticos (E) con las aril- o alquil-hidrascinas simétricas (F), también en presencia de un agente condensante como el sodio alcoholato, lo que nos rendiría 1,2-diaril-alquil-3,5-dioxo-4n-pirazolidinas sustituidas, las moléculas buscadas:



William Alcalay Madjar

En junio de 1957 se presentó, en el Registro de la Propiedad Industrial, una solicitud para proteger, por medio de una patente, el método desarrollado por William Alcalay Madjar relativo a un "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados cuaternarios de la aminopirina y pirazolonas similares"¹⁸³.

La aminopirina, 1-fenil-2,3-dimetil-4-dimetilamino-pirazolona-5, es un importante producto analgésico y antirreumático; químicamente se trata de una amina terciaria. El autor se plantea el interés, desde los puntos de vista terapéutico y químico, de transformar esta amina terciaria en derivados de amonio cuaternario. Para conseguir estos derivados, trata la aminopirina disuelta en un disolvente apropiado con un

¹⁸³ AHOEPM, patente de invención 236.148, solicitada por William Alcalay Madjar, con domicilio en Balmes 358, de Barcelona. La memoria descriptiva, de cinco hojas foliadas, escritas por una sola cara, está firmada en Barcelona, el 05/05/1957, aunque se presentó en el Registro el 05/06/1957; la patente se concedió el 15/10/1957 y su publicación se realizó el 16/01/1958.

halogenuro de alquilo¹⁸⁴, obteniéndose derivados de amonio cuaternario, que cristalizan con facilidad y son muy solubles en agua¹⁸⁵. Estos derivados de amonio cuaternario de la aminopirina presentan una mayor solubilidad en agua y una menor toxicidad, además de nuevas propiedades farmacológicas, conservando al mismo tiempo todas las propiedades terapéuticas de la aminopirina¹⁸⁶.

Joaquín Adroer Iglesias

Con fecha 3 de febrero de 1958, Joaquín Adroer Iglesias presentó en el Registro una solicitud para proteger, mediante una patente, un invento propio sobre un “Procedimiento para obtener 1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona sustituida en posición 4”¹⁸⁷.

000

En el verano de 1958, el mismo solicitante presentó otra solicitud sobre un “Procedimiento mejorado para obtener 1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona sustituida en posición 4”¹⁸⁸ para reivindicar una patente de invención por veinte años.

Pablo Virumbrales Gabaldón

En el mes de marzo de 1958, Pablo Virumbrales Gabaldón presentó una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento para obtener nuevos compuestos orgánicos”¹⁸⁹; en concreto, un procedimiento de obtención de derivados de la 3,5-dioxo-pirazolidina de fórmula general:

¹⁸⁴ Según la experiencia del autor, los yoduros de alquilo reaccionan con mayor facilidad que los bromuros y éstos mejor que los cloruros del mismo radical.

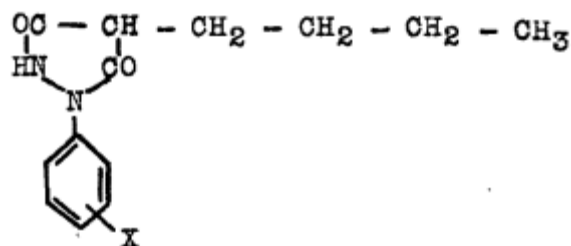
¹⁸⁵ A medida que aumenta la longitud del radical alquilo lo hace también su solubilidad en disolventes no polares y en aceites, algo que presenta un interés especial de cara a la distribución del compuesto en el organismo y, por ende, para su actividad terapéutica selectiva.

¹⁸⁶ Se incluyen en la memoria cuatro ejemplos ilustrativos del desarrollo del nuevo método, describiendo en ellos la obtención de: metil-yoduro de aminopirina, etil-yoduro de aminopirina, n-butil-yoduro de aminopirina y n-butil-bromuro de aminopirina. El autor señala que el procedimiento se puede aplicar no sólo a la aminopirina, sino también a sus análogos, homólogos e isómeros que, así como cualquier variación en el orden de operaciones, fases del proceso, cantidades o disolventes empleados, utillaje y otros detalles, quedan bajo la protección de la patente, siempre que se mantuviera el espíritu del procedimiento.

¹⁸⁷ AHOEPM, patente de invención 240.100, solicitada por Joaquín Adroer Iglesias, del que solo figura su nacionalidad española y su residencia en Barcelona. La patente se solicitó el 3/02/1958, se concedió el 20/03/1958 y fue publicada el 01/08/1958. Lamentablemente, no hemos podido acceder a su expediente.

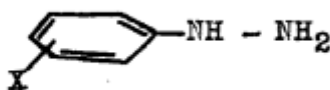
¹⁸⁸ AHOEPM, patente de invención 242.849, solicitada por Joaquín Adroer Iglesias, residente en Barcelona. La solicitud se presentó el 21/06/1958, la patente se concedió el 30/07/1958 y se publicó el 16/12/1958. No disponemos de datos sobre la memoria técnica que habría de acompañar a este expediente.

¹⁸⁹ AHOEPM, patente de invención 240.642, solicitada a favor de Pablo Virumbrales Gabaldón, con domicilio en Doctor Esquerdo 10, en Madrid. El procedimiento va descrito en una memoria que consta de 140 líneas, está entregada y firmada en Madrid, a 11/03/1958; la patente fue concedida el 20/03/1958 y se publicó el 16/09/1958.



tales como la 1-fenil-4n-butil-3,5-dioxo-pirazolidinas u otros derivados, pudiendo ser X un hidrógeno, un radical alcohilo o alcoxi o un átomo de halógeno.

El procedimiento consiste en una condensación entre el ácido n-butilmalónico o un derivado apto para reaccionar, con una fenilhidrazina de fórmula general:



La reacción de condensación entre el ácido n-butilmalónico y la fenilhidrazina se produce en presencia de tricloruro de fósforo al ser calentada la mezcla de reacción. También se puede utilizar como punto de partida un derivado del ácido n-butilmalónico apto para reaccionar, tales como:

- El dicloruro del ácido n-butilmalónico, que condensa con fenilhidrazinas a temperatura ambiente, utilizando como medio de condensación y agente fijador de ácidos una base orgánica terciaria como la piridina, la trietilamina y la dimetilanilina.
- Anhídridos mixtos del ácido butilmalónico, que necesitan para la condensación una temperatura un poco más alta.
- Los ésteres dialcohólicos del ácido butilmalónico, pueden ser muy apropiados ya que se preparan fácilmente y se condensan con fenilhidrazina usando como disolvente benceno, tolueno, xileno o aceite de parafina, calentando y en presencia de agentes de condensación alcalino-compuestos tal como alcoholatos alcalinos de alcoholes de bajo peso molecular.
- Otros derivados del ácido n-butilmalónico aptos para reaccionar serían: monoalcoholésteres, mononitrilos y monoalcoholésteres-monocloruros.

La reacción de condensación no solo se produce con la fenilhidrazina no sustituida, sino que también pueden utilizarse: 2-metil-fenilhidrazina, 4-metil-fenilhidrazina, 4-etil-fenilhidrazina, 4-butil-fenilhidrazina, 2-metoxi-fenilhidrazina, 4-etoxi-fenilhidrazina, 2-cloro-fenilhidrazina y 4-bromo-fenilhidrazina.

Las 1-fenil-4-n-butil-3,5-dioxo-pirazolidinas que pueden ser preparadas con este procedimiento presentan, según el autor del procedimiento, buenas propiedades antiflogísticas, siendo además poco tóxicas y bien toleradas por el organismo.

Las patentes españolas de analgésicos: tablas

La revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha

permitido recoger 25 patentes cuyo contenido está relacionado con los analgésicos, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Analgésicos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Preckler Torres, José	Hospitalet Llobregat	148.459	Procedimiento de obtención del ácido acetil-salicílico	Introducción
Preckler Torres, José	Hospitalet Llobregat	148.461	Procedimiento de fabricación catalítica del ácido acetil-salicílico	Introducción
Megías Fernández, Jacinto	Madrid	156.753	Procedimientos de obtención de derivados de para-etoxi-amino-benceno cuya función amínica queda bloqueada por condensación por aldehídos	Invencción
Mangrané Mangrané, Daniel	Barcelona	157.556	Procedimiento de fabricación de ácido acetil-salicílico	Invencción
Abelló Pascual, Juan	Madrid	180.149	Procedimiento para la obtención de los alcaloides de la adormidera	Invencción
Gómez D'Calderón, Julio; Pedro Julve, Fernando de	Barcelona	180.768	Para-toluen-sulfo-cloruro, residuo de la fabricación de orto-sulfimida-benzoica, para la obtención de para-acetil-fenetidina	Invencción
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	197.259	Procedimiento para la obtención de ácido acetil-salicílico	Invencción
Andrew y Mossi de Monferrato, José Agustín	Valencia	203.111	Procedimiento para la elaboración con previa purificación de sales de morfina desde las cápsulas, las pajas de la adormidera o su extracto	Introducción
<i>Unión Química del Norte de España S.A.</i>	Barcelona	206.505	Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos químicos dotados de propiedades analgésicas	Introducción
<i>Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.</i>	Lamiaco (Bilbao)	208.830	Procedimiento para la obtención de un nuevo azoderivado	Invencción
Rovira Astoul, Raúl	Barcelona	210.278	Un procedimiento para la obtención de sales estables acetil salicílico de metal polivalente	Introducción
Miquel Quintilla, Juan	Barcelona	211.285	Un procedimiento para preparar 3-5-dioxi-pirazolidina y sus derivados de sustitución	Invencción
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	Barcelona	211.291	Un procedimiento de obtención de derivados de la 3-5-diketo-pirazolidina	Invencción
Robert Mestre, José	Barcelona	212.764	Nuevo procedimiento de fabricación de 3-5- pirazolidonas	Invencción
Miquel Quintilla, Juan; Esteve Subirana, Antonio	Barcelona	214.740	Un procedimiento para la obtención de la 1-2-difenil-pirazolidina-3-5 y de sus derivados de sustitución en posición 4	Invencción
Calzada Badía, José María	Barcelona	219.066	Procedimiento para la preparación de derivados de la 3-5-dioxi-	Invencción

			pirozolidina sustituida en posición 4 y sus sales	
Portabella Buxens, Manuel	Barcelona	224.130	Un compuesto de dimetil-amino-fenil-dimetil-pirazolona con ácido sulfo-salicílico o sus sales	Invencción
Vergés Massot, Eliseo	Manresa	225.801	Procedimiento para la obtención sintética de derivados heterocíclicos	Invencción
<i>Brugarolas Industrial y Comercial S.A.</i>	Barcelona	229.989	Procedimiento para la obtención de un derivado purificado de la 1-2-difenil-3-5-dioxi-pirazolidina	Introducción
<i>Dr. López Brea S.A.</i>	Barcelona	230.057	Procedimiento para la preparación y síntesis de 1-2-aril-alquil-3-5-dioxo-4-alquil pirazolidinas	Invencción
Alcalay Madjar, William	Barcelona	236.148	Procedimientos para la obtención de nuevos derivados cuaternarios de la amino-pirina y pirazolonas similares	Invencción
Calzada Badía, José María	Barcelona	238.405	Mejoras en el objeto de la patente principal 219.066 por un procedimiento para la preparación de derivados de la 3-5-dioxi-pirazolidina sustituida en posición 4 y sus sales	Certificado de adición
Adroer Iglesias, Joaquín	Barcelona	240.100	Procedimiento para obtener 1-2-difenil-3-5-pirazolidín-diona sustituida en posición 4	Invencción
Virumbrales Gabaldón, Pablo	Madrid	240.642	Procedimiento para obtener nuevos compuestos orgánicos	Invencción
Adroer Iglesias, Joaquín	Barcelona	242.849	Procedimiento mejorado para obtener 1-2-difenil-3-5-pirazolidín-diona sustituida en posición 4	Invencción

Analgésicos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Preckler Torres, José	148.459	06/07/1939	31/05/1941	01/11/1941
Preckler Torres, José	148.461	06/07/1939	31/05/1941	01/11/1941
Megías Fernández, Jacinto	156.753	17/04/1942	09/02/1943	16/04/1943
Mangrané Mangrané, Daniel	157.556	28/05/1942	01/03/1943	16/04/1943
Abelló Pascual, Juan	180.149	16/10/1947	17/10/1947	16/11/1947
Gómez D'Calderón, Julio; Pedro Julve, Fernando de	180.768	03/12/1947	04/12/1947	16/01/1948
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	197.259	29/03/1951	24/10/1952	01/12/1952
Andrew y Mossi de Monferrato, José Agustín	203.111	22/04/1952	25/06/1952	16/07/1952
<i>Unión Química del Norte de España S.A.</i>	206.505	27/11/1952	13/12/1952	16/01/1953
<i>Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A. [FAES]</i>	208.830	18/04/1953	27/04/1954	01/06/1954
Rovira Astoul, Raúl	210.278	09/07/1953	12/09/1953	16/10/1953
Miquel Quintilla, Juan	211.285	10/09/1953	13/10/1953	16/11/1953
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	211.291	13/09/1953	13/03/1954	16/04/1954
Robert Mestre, José	212.764	17/12/1953	05/01/1954	16/02/1954
Miquel Quintilla, Juan; Esteve Subirana, Antonio	214.740	08/05/1954	14/05/1954	16/05/1954
Calzada Badía, José María	219.066	17/12/1954	07/01/1955	01/02/1955
Portabella Buxens, Manuel	224.130	24/09/1955	05/10/1955	16/11/1955
Vergés Massot, Eliseo	225.801	20/12/1955	18/01/1956	01/03/1956

<i>Brugarolas Industrial y Comercial S.A.</i>	229.989	26/07/1956	30/07/1956	16/10/1956
<i>Dr. López Brea S.A.</i>	230.057	30/07/1956	31/07/1956	16/10/1956
Alcalay Madjar, William	236.148	05/06/1957	15/10/1957	16/01/1958
Calzada Badía, José María	238.405	28/10/1957	02/12/1957	16/03/1958
Adroer Iglesias, Joaquín	240.100	01/02/1958	20/03/1958	01/08/1958
Virumbrales Gabaldón, Pablo	240.642	11/03/1958	20/03/1958	16/09/1958
Adroer Iglesias, Joaquín	242.849	21/06/1958	30/07/1958	16/12/1958

Clasificación de las patentes de analgésicos	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Analgésicos narcóticos	3 [12.00 %]
1.a. Opioides naturales	2
1.b. Opioides sintéticos	1
2. Analgésicos no narcóticos [AINES]	22 [88.00 %]
2.a. Ácido acetil-salicílico y derivados	5
2.b. Para-aminofenoles	2
2.c. Pirazolonas	15
Total	25

3. Anestésicos

La aplicación de anestesia en actos quirúrgicos ha supuesto una verdadera revolución en la medicina, posiblemente uno de los grandes hitos en el desarrollo de la cirugía y en el alivio del dolor de la humanidad.

La falta de anestesia era un obstáculo de primer orden para cualquier cirugía, solo se realizaban aquellas que, por imperiosa necesidad, constituían una urgencia ineludible, como amputaciones, drenajes o intervenciones en situaciones límite y muchas de estas acababan tristemente con la muerte del paciente.

Para aliviar el dolor, en estas situaciones, se recurría al alcohol, al hachís y a los derivados del opio; ya en la Grecia clásica utilizaron la denominada ‘esponja somnífica’ impregnada con una mezcla de opio, mandrágora y beleño; también fueron utilizados métodos físicos como cubrir con hielo o hacer un torniquete para producir isquemia en la extremidad a operar; incluso se recurrió a golpear en la cabeza o al estrangulamiento para provocar una pérdida de conocimiento que proporcionara al paciente un cierto alivio del dolor. Aunque, generalmente, el método más expeditivo consistía en mantener al paciente sujeto por la fuerza y hacer caso omiso a sus gritos y lamentaciones. No es de extrañar que, en estas circunstancias, la intervención quirúrgica se considerase solamente como un último recurso.

Si bien las propiedades analgésicas del óxido nitroso y del éter dietílico eran conocidas desde décadas atrás¹⁹⁰, no sería hasta mediados del siglo XIX cuando se utilizaran estos fármacos para inducir anestesia en seres humanos. En 1842 se practicó la primera intervención con anestesia general, fue realizada por Crawford Williamson Long (1815-1878), médico y farmacéutico de Jefferson (Georgia, EE.UU.), quien extirpó unos quistes del cuello de un paciente, James M. Venable, al que mantuvo inhalando éter durante toda la intervención, sin que este sintiera ningún dolor; sus conclusiones fueron publicadas, en 1849, en el *The Southern Medical and Surgical Journal*, el periódico del Medical College of Georgia¹⁹¹. Crawford Williamson Long se limitó a aplicar este método a sus pacientes, pero no lo patentó; se debe a los dentistas Horace Wells (1815-1848) y William Thomas Green Morton (1819-1868) la introducción y difusión de la anestesia gracias a sus ‘espectaculares’ demostraciones.

Estas sustancias, el óxido nitroso o ‘gas hilarante’ y el éter, eran utilizadas en llamativos espectáculos teatrales y circenses, fue precisamente en una de estas representaciones donde el odontólogo Horace Wells, observó cómo uno de los actores, que había inhalado óxido nitroso, se autolesionaba sin experimentar ningún dolor; al día

¹⁹⁰ KENNEDY, Sean K.; LONGNECKER, David E. “Historia y principios de la anestesiología”, En: Louis Goodmann, Alfred Gilman (ed.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [8ª ed.]: 274-288. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1991; ELÍO MEMBRADO, Francisco Javier. “Anestésicos generales inhalatorios”. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 91(1): 103-112. Madrid, 1974.

¹⁹¹ LONG, Crawford Williamson. “An account of the first use of sulphuric ether by inhalation as an anaesthetic in surgical operations”. *The Southern Medical and Surgical Journal*, 5: 705-713. Atlanta [GA], 1849.

siguiente, el 11 de diciembre de 1844, Horace Wells se hizo extraer un diente por un ayudante suyo, Riggs, mientras respiraba óxido nitroso y no sintió dolor alguno¹⁹².

En 1845, Horace Wells quiso presentar su técnica en el *Massachusetts General Hospital* en Boston, sin embargo mientras realizaba su demostración, el paciente empezó a gritar, posiblemente por mal ajuste de dosis, con el consiguiente fracaso de su presentación.

Posteriormente, un colega de Horace Wells, William-Thomas-Green Morton (1819-1868), odontólogo en Boston, ya familiarizado con el óxido nitroso, prefirió dirigir su atención a otro producto con potencial y prometedor uso como anestésico, el éter, con el cual estuvo trabajando y ensayando en animales e incluso en él mismo, patentó el producto 'Letheon', que no era otra cosa que éter. Los éxitos de sus experimentos y trabajos le llevaron a presentar en público una demostración de la aplicación de este fármaco como anestésico quirúrgico, con un aparato de elaboración propia, William-Thomas Morton administró éter al paciente Edward Gilbert Abbott, el 16 de octubre de 1846, y así anestesiado, fue operado por el cirujano John Collins Warren (1778-1856), en el Massachusetts General Hospital de Boston, de un linfoma en el cuello, sin manifestar ningún signo de dolor. El éxito de este acontecimiento se difundió y, en poco tiempo, el éter fue utilizado en otras ciudades de Estados Unidos e, incluso, en Inglaterra.



Anestesia por éter en el Hospital General de Massachusetts, primavera de 1847
Daguerrotipo de Southworth y Hawes [Albert Sands Southworth (1811–1894) / Josiah Johnson Hawes (1808–1901)]. Library of Congress Prints and Photographs Division Washington, D.C.

Al médico obstetra escocés James 'Young' Simpson (1811-1870), profesor de Obstetricia en la University of Edinburgh, se le atribuye el descubrimiento de las

¹⁹² SCRIBINE, Alexander. "Discovery and development of major drugs currently in use". En: Rhalph Landau, Basil Achilladelis, Alexander Scriabine (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*: 148-270. Philadelphia [PA]: Chemical Heritage Press, 1999.

propiedades anestésicas de una sustancia ya conocida desde 1831¹⁹³: el cloroformo, probándolo en él mismo y en un grupo de colegas y amigos; reportando los resultados de sus hallazgos a la *Medical Surgical Society of Edimburg* el 10 de noviembre de 1847¹⁹⁴. En Londres se utilizó por primera vez en el St. Bartholomew's Hospital, el 20 de noviembre de 1847.

El cloroformo fue utilizado para aliviar los dolores del parto; se consideró que, además de inducir anestesia, actuaba como un agente facilitador del alumbramiento. La iglesia calvinista, siguiendo la máxima bíblica de 'parirás a tus hijos con dolor', se opuso inicialmente al uso de anestesia durante el parto; a pesar de esto, en 1853, el ginecólogo John Snow administró cloroformo a la reina Victoria para mitigar los dolores del parto de su octavo hijo, el príncipe Leopoldo, con gran éxito, con ello se acabó con la controversia y el cloroformo fue el anestésico más usado en Inglaterra durante casi 100 años¹⁹⁵.

Otros agentes que se emplearon como anestésicos fueron el cloruro de etilo, etileno y propileno, pero su uso se abandonó por los graves efectos secundarios indeseables.

En 1929, un grupo de investigadores de la Universidad de Wisconsin, analizando las impurezas del propileno, descubrieron, casi de modo accidental, las propiedades anestésicas del ciclopropano; este fue, posiblemente, el anestésico general más utilizado durante los siguientes treinta años.

El ciclopropano era inflamable y, para evitar el riesgo de explosión que se planteaba en los quirófanos, sobre todo desde la introducción de las técnicas de cauterización, los químicos de la *Imperial Chemical Industries*, a cuyo frente se encontraba Charles Walter Suckling (1920-2013), apoyados por el *British Research Council*, plantearon una línea de investigación destinada a obtener el anestésico 'ideal': debía ser volátil, no explosivo, de acción rápida, no irritante y de alta potencia; este trabajo condujo a la obtención del halotano (2-bromo-2-cloro-trifluoroetano), comercializado como 'Fluothane', un anestésico general volátil, no inflamable, utilizado por primera vez en clínica en 1956, en el Hospital Crumpsall de Manchester¹⁹⁶. Este producto revolucionó la anestesia por inhalación, la mayoría de los agentes de posterior aparición, como los hidrocarburos y los éteres halogenados, se basaban en el halotano. El halotano ha sido aplicado a millones de pacientes en todo el mundo desde 1956 hasta la década de 1980.

¹⁹³ El cloroformo fue descubierto, como una sustancia química, en 1831, por tres químicos y de una manera totalmente independiente: el norteamericano Samuel Guthrie (1782-1842), el francés Eugène Soubeiran (1783-1858) y el alemán Justus von Liebig (1803-1873) (Cf. TORRES MORERA, Luis Miguel. *Tratado de anestesia y reanimación. Tomo I*. Madrid: Ediciones Aran, 2001. [pág. 6]).

¹⁹⁴ SIMPSON, J.Y. "Discovery of a new anaesthetic agent, more effective than sulphuric ether". *Lancet*. [1847] (2): 549-551. London, 1847; SCRIABINE, Alexander. "Discovery and development of major drugs currently in use". En: Rhalph Landau, Basil Achilladelis, Alexander Scriabine (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*: 148-270. Philadelphia [PA]: Chemical Heritage Press, 1999.

¹⁹⁵ TORRES MORERA, Luis Miguel. *Tratado de anestesia y reanimación. Tomo I*. Madrid: Ediciones Aran, 2001 (cf. pág. 7).

¹⁹⁶ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (cf. pág.88)

Gracias a la invención de la jeringa por el médico francés Charles Gabriel Pravaz (1791-1855), en 1853, y a la de la aguja hueca por el médico escocés Alexander Wood (1817-1884), se pudo disponer de un medio muy eficaz para poder administrar drogas en el torrente sanguíneo.

La primera droga analgésica administrada por vía intravenosa fue la morfina; el médico escocés Alexander Wood (1817-1884) se la administró a su esposa, Rebecca Massey, quien padecía un cáncer por entonces incurable. El médico francés Claude Bernard (1813-1878) fue uno de los primeros en utilizar la morfina administrada en inyección subcutánea, para premedicación en anestesia, en 1869. Posteriormente, en 1900, Schneiderlein describió la anestesia intravenosa con la asociación morfina-cloroformo, a la que añadió escopolamina para disminuir la excitación y el vómito secundarios a la anestesia; pero esta técnica fue abandonada pocos años después al relacionársela con no pocas muertes¹⁹⁷.

A comienzos del siglo XX se fueron introduciendo varios derivados de la morfina, como el papaveretum (1909), la hidromorfona (1926) o la meperidina (1938). A partir de 1951 se pudo disponer del clorhidrato de nalorfina, primer opiáceo antagonista, con lo que el anestesiólogo pudo contar con una sustancia capaz de revertir la depresión asociada con el uso de los analgésicos opiáceos.

El uso de anestésicos opiáceos decayó de manera significativa, a mediados del siglo XX, al ser sustituidos por nuevos métodos anestésicos, como la técnica de Liverpool, que asociaba óxido nitroso, oxígeno y petidina intravenosa. Desde 1950 se utilizaban técnicas anestésicas balanceadas, con un agente inductor, un relajante muscular y un analgésico para conseguir la necesaria triada de sueño, analgesia y relajación muscular.

En 1956 Paul-Adriaan Jan, baron Janssen (1926-2003), fundador de la empresa *Janssen Pharmaceutica*, patentó la dextromoramida, analgésico opioide tres veces más potente que la morfina. Dos anestesiólogos belgas, J. De Castro y P. Mundeeler, describieron, en 1959, la técnica de neuroleptoanalgesia, en la que combinaban un tranquilizante mayor neuroléptico, por lo general el droperidol-butiropenona con un potente analgésico narcótico opiáceo, el fentanilo, con lo que se conseguía sedación, analgesia e indiferencia psíquica, sin pérdida de la conciencia¹⁹⁸. Posteriormente, en 1960 se sintetiza la fenoperidina, analgésico narcótico de potencia farmacológica similar a la morfina y primer analgésico narcótico derivado de la 4-amino-piperidina; fue utilizado para la neuroleptoanalgesia, generalmente con droperidol. De nuevo desde la *Janssen Pharmaceutica* se sintetizó el fentanilo, de una potencia muy superior a la morfina, el cual sustituyó a productos anteriores en la anestesia intravenosa.

En la década de 1960, el fentanilo fue introducido como anestésico intravenoso bajo el nombre comercial de 'Sublimaze'. La neuroleptoanalgesia evolucionó con la asociación de fentanilo y un nuevo neuroléptico, el dehidro-benzoperidol. Pero estos

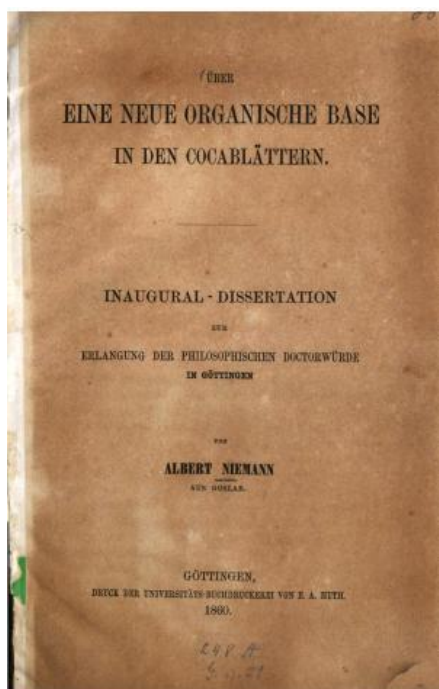
¹⁹⁷ VANEGAS SAAVEDRA, Alberto. *Anestesia Intravenosa*. Madrid: Editorial Médica-Panamericana, 2008 (cf pág. 222).

¹⁹⁸ DE CASTRO, J.; MUNDELEER, P. "Anesthésie sans barbiturique: la neuroleptoanalgesie". *Anesthésie, Analgésie, Réanimation*, 16: 1022-1056. Paris, 1959.

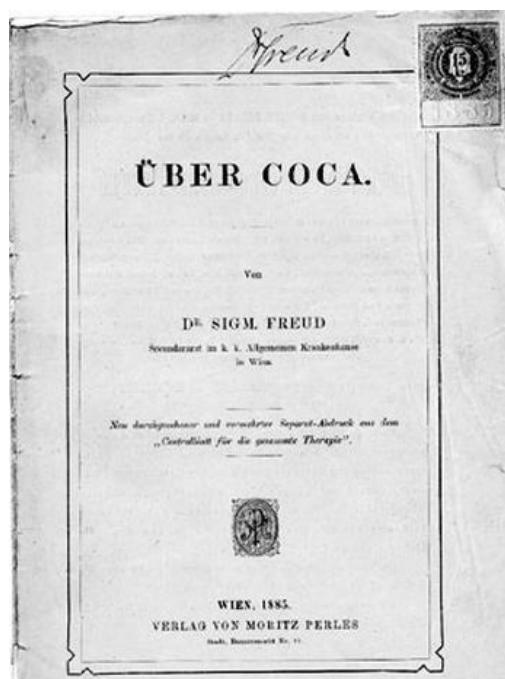
acontecimientos se producen en fechas ya avanzadas, fuera de nuestro periodo en estudio.

Un capítulo aparte merecen los anestésicos locales, estos son compuestos que disminuyen la excitabilidad de las células como resultado de un bloqueo de los canales de sodio dependientes de potencial. Estructuralmente derivan de la cocaína, alcaloide proveniente del tropano, presente en las hojas de la coca (*Erythroxylon coca* L.)¹⁹⁹

La cocaína, benzoil-metil-ecgonina, además de su acción como estimulante del sistema nervioso central y supresor del apetito, tiene actividad anestésica; fue el primer anestésico local utilizado; ya los ‘cirujanos’ incas operaban masticando hojas de coca y escupiendo sobre el campo quirúrgico²⁰⁰. En 1859, el farmacéutico y químico alemán, Albert Friedrich Emil Niemann (1834-1861), mientras realizaba su tesis doctoral bajo la dirección de Friedrich Wöhler (1800-1992), en la Universidad de Göttingen, aisló la cocaína de unas muestras de hojas de coca recolectadas por el explorador austríaco Karl Ritter von Scherzer (1821-1903)²⁰¹.



NIEMANN, Albert. *Über eine neue organische Base in den Cocablättern*. Göttingen: E.A. Huth, 1860.



FREUD, Sigmund. *Über Coca*. Wien: Verlag von Moritz Perles, 1885.

Posteriormente, en 1884, el oculista Karl Koller (1857-1944), a sugerencia de su amigo Sigmund Freud (1856-1939)²⁰², tras experimentar con cocaína en animales y sobre

¹⁹⁹ DELGADO CIRILO, Antonio; MINGUILLÓN LLOMBART, Cristina; JOGLAR TAMARGO, Jesús. *Introducción a la Química terapéutica* [2ª edición] Madrid: Díaz de Santos, 2004 (cf. pág. 319-321).

²⁰⁰ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (cf. pág.81).

²⁰¹ NIEMANN, Albert. *Über eine neue organische Base in den Cocablättern*. [Inaugural dissertation zur Erlangung der Philosophischer Doctorwürde in Göttingen]. Göttingen: druck Universitäts-Buchdruckerei von E.A. Huth, 1860.

²⁰² Sigmund Freud ya conocía los efectos de la cocaína, aprovechó la actividad estimulante y analgésica de esta droga para el tratamiento del sufrimiento neurótico; sus investigaciones le llevaron a

él mismo, empleó el clorhidrato de cocaína, preparado como especialidad por la firma *Merck*, como anestésico en oftalmología. Posteriormente se generalizó su uso en cirugía.

Tras la observación de fenómenos adictivos con el uso de la cocaína, se iniciaron varias líneas de investigación destinadas a encontrar análogos de la misma, en la búsqueda del fragmento esencial o farmacóforo de la acción anestésica local de la cocaína, se sometió a esta molécula a fragmentaciones para localizar el *locus* químico donde residiera esta acción anestésica. Surgen así dos familias estructurales capaces de poseer acción anestésica local: los aminoésteres, análogos a la procaína y las aminoamidas, análogos a la lidocaína.

Los aminoésteres: Un equipo de investigadores de la Universidad de Berlín, a cuyo frente estaba Emil Fischer (1852-1919), premio Nobel de Química en 1902, con la destacada colaboración de Georg von Merling, obtuvieron los primeros anestésicos locales de síntesis, la ‘Eucaína A’ y la ‘Eucaína B’, comercializadas por *Schering A.G.* Sin embargo estas sustancias presentaban algún inconveniente, ya que por su acción vasodilatadora daban lugar a hemorragias postquirúrgicas.

Posteriormente el profesor de Química de la Universidad de Múnich, Alfred Einhorn (1856-1917), obtuvo derivados en los que, sobre el núcleo bencénico de la cocaína, se soportaban los grupos funcionales, compuestos con actividad anestésica local; por desbenzoilación de estas sustancias, consiguió compuestos con la actividad anestésica reforzada, serían el grupo de los ortoformos u ortocaínas, estos actuaban como anestésicos locales solo sobre estructuras nerviosas al descubierto, sin presentar actividad sobre mucosas o piel intacta.

Tras posteriores investigaciones, por esterificación con amino-alcoholes de los anestésicos sintetizados, conseguirían sales estables y solubles, susceptibles de ser preparadas en formas farmacéuticas inyectables, que se podían aplicar en la zona a anestesiar. Así obtuvieron, en 1903, el para-amino-benzoato de β -dietil-aminoetilo, conocida como ‘Procaína’.

La ‘Procaína’ fue evaluada y ensayada en clínica por Heinrich Braun, profesor de la Universidad de Leipzig: él tuvo la intuición de asociar a la procaína una sustancia, la adrenalina, obtenida en 1901 de extractos de glándulas suprarrenales por Jokichi Takamine (1854-1922); la acción vasoconstrictora de la adrenalina favorecía y prolongaba la acción anestésica local de la procaína.

En 1904, el químico alemán Fredrich Stolz del laboratorio *Meister, Lucius and Brüning (Hoechst)*, preparó por primera vez adrenalina por síntesis y la formuló asociada al clorhidrato de procaína en el medicamento denominado ‘Novocaína’, que *Hoechst* comercializó en 1906, y que dominó el mercado durante la primera mitad del siglo XX.

Las aminoamidas: Después de la II Guerra Mundial surgen, en Suecia, otro grupo de anestésicos locales, derivados de amidas invertidas, anilidas y N-acil derivados de anilinas.

experimentarla en sí mismo, pronto empezó a necesitar absorberla regularmente, hasta que se dio cuenta de su adherencia a la misma. En 1884 Freud publicó sus experiencias sobre esta dependencia: FREUD, Sigmund. *Über Coca*. Wien: Verlag von Moritz Perles, 1885. Sobre este tema confrontar: ANZIEU, Didier. *El autoanálisis de Freud y el descubrimiento del psicoanálisis*. Méjico: Siglo XXI editores, 2004.

En el transcurso de un programa de estudio de la gramina e isogramina, unos alcaloides procedentes de ciertas gramíneas como carrizos y alguna variedad de cebada, unos investigadores del grupo de Holger Ertdam, profesor de Química de la Universidad de Estocolmo, obtuvieron unos compuestos que insensibilizaban la lengua cuando se probaban²⁰³, esta cualidad hizo pensar a Holger Ertdam que podrían tener alguna aplicación como anestésico; siguiendo esta línea, su grupo preparó numerosos derivados y, en 1946, obtuvieron por síntesis la lidocaína, un producto comercializado, en 1948, por la compañía farmacéutica sueca *Astra* bajo el nombre de 'Xilocaina'; en España estuvo comercializada por los *Laboratorios Rovi*, bajo licencia de *Astra*²⁰⁴.

En 1957 se obtendrán otros anestésicos locales como la mepivacaína o la bupivacaína de la mano de investigadores de la compañía sueca *A.B. Bofors*, a partir de la lidocaína, por manipulación de su cadena lateral a la que integran en un ciclo de piperidina. Posteriormente surgirán otros anestésicos locales como la ropivacaína, pero estos episodios ya correrán por periodos que están fuera de nuestra época de estudio.

Las patentes españolas de anestésicos

Entre la documentación conservada en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), correspondiente al periodo en estudio, comprendido entre el 1 de abril de 1939 y el 22 de julio de 1959, hemos recogido ocho patentes reivindicadas por investigadores o laboratorios españoles, cuyo contenido está relacionado con sustancias destinadas a anestesia. Revisados sus textos, las hemos estructurado de la siguiente manera:

1. Anestésicos generales inhalados.
 - a. Éter.
 - b. Cloroformo.
 - c. Cloruro de etilo.
2. Anestésicos locales.
 - a. 1-alquiloxi-2-amino-4-nitrobenzeno.
 - b. Esteres del ácido para amino-benzoico.
 - c. Un anestésico local de 'nueva fórmula'.

3.1. Anestésicos generales inhalados

3.1.a. Éter

Clemente Serra

²⁰³ Al parecer, Holger Ertdam tenía la 'costumbre' de probar todo compuesto nuevo que sintetizaba (RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008; pág. 86).

²⁰⁴ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (pág. 87).

En enero de 1941 Clemente Serra solicitó, ante el registro de patentes, el derecho para la aplicación exclusiva, dentro del territorio nacional, de “Un procedimiento para la conservación indefinida del éter etílico puro para anestesia”²⁰⁵.

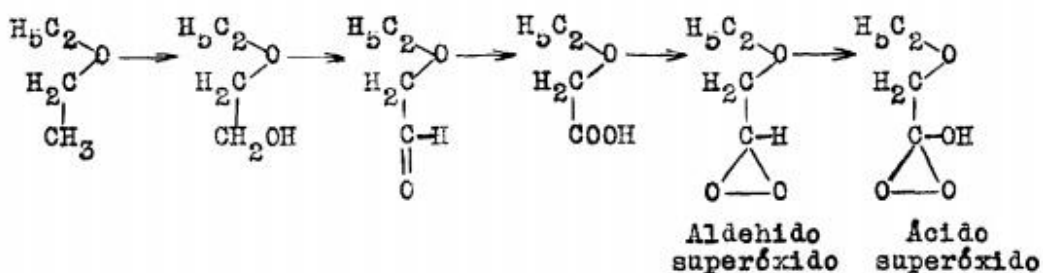
Tras la observación de que el éter etílico puro, con el grado de pureza exigido por las diversas Farmacopeas, presentaba, al cabo de cierto tiempo, impurezas perjudiciales que podían incluso ser causa de accidentes graves, y hasta mortales, al ser aplicado por inhalación a un enfermo, el solicitante presentó un procedimiento que, aunque no había sido objeto de ninguna patente extranjera hasta el momento, él lo reivindicó como patente de introducción y no de invención, debido a que el método propuesto estaba basado en estudios y experiencias científicas realizadas y publicadas en los Estados Unidos de América.

Las impurezas a las que se refiere Clemente Serra estaban constituidas, entre otras, por peróxidos y aldehídos procedentes de fenómenos de oxidación interna del producto. Este fenómeno de oxidación se evita de un modo absoluto, según el solicitante, conservando el éter sobre ciertos cuerpos inertes, tales como carbón vegetal pulverizado, limaduras finas de hierro o tierras decolorantes de las usadas en la purificación de aceites vegetales.

Antonio Sorní Marrugat

En el mes de octubre de 1951, Antonio Sorní Marrugat presentó solicitud de patente de invención sobre “Un procedimiento para la obtención de éter para anestesia exento de peróxidos y de conservación indefinida”²⁰⁶.

Es sabido que el éter para anestesia debe ser un producto puro, con ausencia absoluta de peróxidos por su toxicidad. El procedimiento usual de obtención de éter (etano-oxi-etano) ya utiliza métodos de purificación; sin embargo durante su conservación en el envase, el éter puede sufrir una oxidación, más o menos lenta, con producción de óxidos y peróxidos según las siguientes reacciones:



²⁰⁵ AHOEPM, patente de introducción 151.561, solicitada por el periodo de diez años que señalaba la ley vigente (Estatuto de la Propiedad Industrial de 26 de julio de 1929, texto refundido, publicado el 30 de abril de 1930) para una patente de introducción. El solicitante es Clemente Serra, residente en Bilbao; la solicitud fue presentada, en Madrid, el 25/01/1941, la patente fue concedida el 29/03/1941 y tardó casi dos años en ser anunciada, no se hizo pública hasta el 16/04/1943.

²⁰⁶ AHOEPM, patente de invención 199.844, solicitada por Antonio Sorní Marrugat, con domicilio en la calle Brunch 148 de Barcelona. El método va descrito en una memoria de tres páginas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada y presentada en Madrid, el 04/10/1951, la patente se concedió el 02/07/1953 y publicó el 16/09/1953.

Tras estudios propios en el laboratorio, Antonio Sorní Marrugat manifiesta que es posible evitar totalmente la formación de óxidos y peróxidos en el éter, si el producto puro es envasado en frascos de cristal neutro en cuyo interior va dispuesta una varilla o superficie de plata de entre 5 y 10 cm² por cada 200 cm³ de éter, esta varilla ha de estar en contacto con el líquido y se hace necesario, además, añadir al éter una parte de hidroquinona por cada 5000 partes de éter. La acción estabilizante de la hidroquinona se debe a su fuerte poder reductor y la plata actuaría como catalizador, favoreciendo la oxidación de la hidroquinona y evitando indirectamente la formación de peróxidos.

3.1. b. Cloroformo

Productos Riera, S.A.

En la primavera de 1949, la empresa catalana *Productos Riera S.A.*, ubicada en Moncada y Reixach (Barcelona), solicitó los derechos de explotación por medio de una patente de introducción sobre “Un nuevo procedimiento de obtención de triclorometano por reducción del tetracloruro de carbono”²⁰⁷.

Según los solicitantes, el método clásico de obtención de triclorometano (cloroformo) basado en la cloración, oxidación y posterior saponificación del alcohol etílico o de la propanona (acetona), es caro y tiene poco rendimiento.

Para solventar estos inconvenientes, se emplea materia prima barata y asequible, como el tetracloruro de carbono, que además presenta la ventaja de su nula inflamabilidad. A partir del tetracloruro de carbono es posible obtener triclorometano, por reducción de aquel con polvo de zinc, con la intervención de un ácido mineral como el sulfúrico o el clorhídrico concentrados, con el inconveniente de la causticidad y difícil eliminación del cloro que, bajo la forma de clorhídrico gaseoso, se libera como subproducto de la reacción.

Teniendo los representantes de la empresa conocimiento de que, fuera de nuestras fronteras se venía utilizando un método alternativo, lo introducen para la eliminación de este ácido clorhídrico; para ello se efectúa la reducción del tetracloruro de carbono en presencia de una solución neutra de cloruro amónico, con lo que se obtiene el triclorometano; el cloro liberado se combina formando una sal doble $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{NH}_4\text{Cl}$, que se obtiene por cristalización en grado de gran pureza y es un subproducto muy aprovechable comercialmente como sal de soldar.

Para mejor comprensión, en la memoria se describe el siguiente proceso a modo de ejemplo: en una caldera de cobre, provista de un agitador, refrigerantes, termómetro y mirilla, se disponen 440 kg de tetracloruro de carbono y 500 l de agua que lleva en disolución 220 kg de cloruro amónico; con agitación y a través de un agujero en la tapa superior, se incorporan 300 kg de zinc en polvo, regulando la adicción para que la temperatura no pase de 50°C.

²⁰⁷ AHOEPM, patente de introducción 188.286, a favor de la empresa *Productos Riera S.A.* con domicilio social en Moncada y Reixach (Barcelona). La memoria en la que presentan el procedimiento consta de cuatro hojas, numeradas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Madrid, a 19/05/1949, se concedió al día siguiente, 20/05/1949 y se publicó ese mismo verano, el 01/07/1949.

Una vez adicionado el polvo de zinc, gracias a un calefaccionado con camisa de vapor, se aumenta la temperatura a 65° C durante dos a tres horas. De este modo tendremos en el tanque una mezcla de triclorometano, tetracloruro de carbono y agua. Por decantación del agua y desecación posterior con sulfato de sodio anhidro, quedará una mezcla binaria de triclorometano y tetracloruro de carbono que se separa por destilación fraccionada en caldera de cobre. Obtendremos finalmente triclorometano con un rendimiento teórico del 85%.

000

Al día siguiente, el 20 de mayo de 1949, la misma empresa, *Productos Riera S.A.*, presentó ante el registro otra solicitud de patente, esta vez para proteger una invención propia sobre “Un nuevo procedimiento de obtención de triclorometano a partir de tetracloruro de carbono, de gran rendimiento”²⁰⁸.

Basándose en la misma reacción entre el tetracloruro de carbono y la acción reductora del polvo de zinc, se introducen las siguientes variaciones de invención propia: se reduce el tetracloruro de carbono con polvo de zinc en fase gaseosa, para que aumente la velocidad de reacción, tras este proceso de reducción, se libera ácido clorhídrico, que se elimina mediante un burbujeo con una disolución de cloruro amónico, para dar una sal doble $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{NH}_4\text{Cl}$, que se puede utilizar como sal de soldar. Los vapores productos de la reacción se condensan con un refrigerante adecuado y aportan triclorometano (80%), tetracloruro de carbono (17%) y agua (3%); sometiendo esta mezcla a un secado con sulfato de sodio anhidro y fraccionándola después en una columna de cobre de 24 platos por cada 1000 l. de mezcla, proporciona, según los autores, un triclorometano de gran pureza.

3.1.c. Cloruro de etilo

Daniel Mangrané: Laboratorio Mangrané

El químico Daniel Mangrané Mangrané, probablemente en representación de los *Laboratorios Daniel Mangrané S.A.*, donde, entre otros productos químicos y medicamentos industriales, se producían anestésicos como el éter, el cloroformo y el cloruro de etilo, presentó solicitud de patente de invención, en mayo de 1941, por “Un procedimiento para la obtención de cloruro de etilo”²⁰⁹.

Para obtener cloruro de etilo, hasta ese momento, se procedía a someter a presión, en un autoclave, una mezcla de ácido clorhídrico y alcohol etílico, o bien se hacía burbujear ácido clorhídrico gaseoso en una mezcla de alcohol etílico y un deshidratante, como el cloruro de zinc. En estas condiciones, el clorhídrico, por su causticidad, ataca los materiales de la instalación, haciéndose necesario revestir a esta

²⁰⁸ AHOEPM, patente de invención 188.302, a favor de la razón social *Productos Riera S.A.*, domiciliada en Moncada-Reixach (Barcelona). El procedimiento está presentado en una memoria de cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara; está presentada, en Madrid, a 20/05/1949, se concedió al día siguiente, 21/05/1949 y publicó el 01/07/1949.

²⁰⁹ AHOEPM, patente de invención 153.033, a favor de Daniel Mangrané Mangrané, de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona. La memoria descriptiva está compuesta por cuatro hojas y firmada en Madrid, a 31/05/1941, la patente se concedió el año siguiente, con fecha 07/08/1942, y se publicó el 16/04/1943.

de esmaltes inatacables lo cual, junto a que la reacción no es fácil de regular y que los rendimientos son muy bajos, supone una serie de inconvenientes que, a juicio del solicitante, se resuelven con el procedimiento objeto de la invención propia presentada.

El nuevo método propuesto consiste en que el ácido clorhídrico gaseoso sea diluido en vapores de alcohol metílico, que se van produciendo automáticamente en el mismo aparato; esta mezcla se hace pasar por un tubo donde se va produciendo continuamente una esterificación, en presencia de un compuesto de molibdeno que actuaría como catalizador. No se requiere trabajar con presión y la temperatura para que se produzca la reacción no excede de 90º C. Al estar el clorhídrico gaseoso convenientemente diluido en el vapor de alcohol, la causticidad disminuye, hasta el punto de no ser necesario ningún tipo de revestimiento para proteger la instalación de plomo. Al final del tubo de reacción se coloca un refrigerante para recuperar el alcohol sobrante, con objeto de reciclarlo y, a la vez, separarse del cloruro de etilo, que se condensa posteriormente y se obtiene por separado, a temperaturas mucho más bajas.

000

Con la misma fecha, el 31 de mayo de 1941, Daniel Mangrané Mangrané presentó otra solicitud para la que solicitó le fuera concedida otra patente de invención relacionada con anestésicos, esta vez por “Un procedimiento para la eliminación total de los aldehídos, peróxidos y cetonas del éter, cloroformo y cloruro de etilo anestésicos”²¹⁰.

El éter, el cloroformo y el cloruro de etilo, productos empleados como anestésicos, aún purificados por los procedimientos normales, pueden contener indicios de aldehídos, peróxidos y cetonas; para eliminar totalmente estos vestigios contaminantes, se propone este método de invención propia, que el solicitante describe de modo particular para el éter, pero haciéndolo extensible a los otros dos anestésicos.

Consiste el procedimiento en hacer pasar los vapores de éter anestésico ya purificado por los procedimientos estándar, a través de sustancias de superficie activa, que retienen por adsorción los indicios de aldehídos, cetonas y peróxidos que aún hubiere.

Estas sustancias de superficie activa están formadas por una mezcla de sílice y óxidos de aluminio y magnesio que llevan también un pequeño contenido de óxidos de hierro y calcio en cantidades mayores del 5% y menores del 2%.

Para que la adsorción sea total, se debe trabajar a la temperatura más baja posible en la que el anestésico se mantenga en el estado gaseoso y no empleando menos de una parte en peso de la sustancia activa por cien partes en peso de éter etílico.

²¹⁰ AHOEPM, patente de invención 153.032, a favor de Daniel Mangrané Mangrané, de nacionalidad española y domiciliado en Barcelona. El procedimiento está descrito y reivindicado en una memoria de tres hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, la cual se presentó y firmó en Madrid, a 31/05/1941, fue concedida el 07/08/1942 y publicada el 16/04/1943.

3.2. Anestésicos locales

3.2.a. 1-alquiloxi-2-amino-4-nitrobenceno

José María Ferrándiz Vila

Con fecha 22 de julio de 1947, José María Ferrándiz Vila solicitó una patente de invención por “Un procedimiento de obtención de 1-alquiloxi-2-amino-4-nitrobenceno y sus productos intermedios”²¹¹, compuesto con aplicaciones farmacéuticas en el terreno de las anestésias locales.

En esencia, el procedimiento para obtener 1-alquiloxi-2-amino-4-nitrobenceno, parte del 1-cloro-2,4-dinitrobenceno, el cual se disuelve en el alcohol cuyo alquiloxi-dinitro-benceno se vaya a obtener y se trata con una solución hidroalcohólica de potasa cáustica o con el alcoholato sódico en solución alcohólica; así se obtiene 1-alquiloxi-dinitro-benceno, que es tratado con disulfuro sódico o con sulfuro amónico para conseguir, finalmente, el 1-alquiloxi-2-amino-4-nitrobenceno.

Con objeto de facilitar la comprensión del nuevo procedimiento, se describen tres ejemplos prácticos: en el primero, se hace reaccionar 150 partes en peso de una solución de 1-cloro-2,4-dinitrobenceno en alcohol propílico con 1000 partes de solución hidroalcohólica de hidróxido potásico; se deja cristalizar y se obtiene el 1-propoxi-2,4-dinitrobenceno casi puro. En el segundo, se disuelven 100 partes de 1-etoxi-2,4-dinitrobenceno en agua y alcohol etílico con ayuda de calor, sobre esta solución se agrega otra solución formada por 350 partes de sulfuro sódico cristalizado y 45 partes de azufre; la mezcla de estas dos soluciones se calienta a menos de 100° C durante más de diez minutos y, a continuación, separamos por cristalización el 1-etoxi-2-amino-4-nitrobenceno formado. Por último, en el tercer ejemplo, ponen a reaccionar 1000 partes en peso de una solución de 1-cloro-2,4-dinitrobenceno en alcohol metílico con 18 partes de metilato sódico en solución alcohólica, se homogenizan estas soluciones y, sobre la solución resultante, se agregan 46 partes de amoniaco; sobre esta mezcla se hace pasar una corriente de ácido sulfhídrico hasta saturación, se hierve y se repite esta operación tres veces; se concentra esta solución hasta 1/3 de su volumen, a continuación se añade ácido clorhídrico, se hierve, se filtra y se separa el azufre; se agrega hidróxido amónico sobre el filtrado hasta que de reacción alcalina, a la hora y media se vuelve a filtrar, obteniéndose, en una sola fase, el 1-metoxi-2-amino-4-nitrobenceno.

3.2.b. Ésteres del ácido para-aminobenzoico

Raúl Roviralta Astoul

En el verano de 1953, Raúl Roviralta, propietario de los *Laboratorios Andrómaco S.A.*, y probablemente en su representación, presentó ante el registro una solicitud para

²¹¹ AHOEPM, patente de invención 179.020, cuyo privilegio se solicita por veinte años y para todo el territorio español, sus colonias, dominios y protectorados, a favor de José María Ferrándiz Vila, de nacionalidad española y con residencia en la calle Roger de Flor 256, 3º 2ª, en Barcelona. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de diez hojas, firmada y entregada el 22/07/1947, concedida al día siguiente, 23/07/1947 y publicado en 16/09/1947.

proteger, por medio de una patente, una invención propia sobre un “Procedimiento de obtención de ésteres del ácido p-aminobenzoico”²¹².

Raúl Roviralta Astoul destaca en la memoria el trabajo de sus colaboradores en el laboratorio, los químicos Antonio Sanromá Nicolau y Federico Martí Carreras, de los que señala, que gracias a sus ensayos, ha sido posible desarrollar esta técnica para preparar ésteres del ácido p-aminobenzoico, que además de ahorrar dificultades, proporciona un mayor rendimiento que el conseguido por los métodos tradicionales.

Ya se venía practicando la obtención de p-amino-benzoato de etilo (benzocaína) por reducción del p-nitrobenzoato correspondiente. El solicitante sugiere la conveniencia de preparar otros ésteres del ácido p-amino-benzoico de interés farmacológico, especialmente su éster n-butílico, utilizando como materia prima el p-amino-benzoato de etilo.

Para conseguir estos ésteres, los investigadores disuelven una pequeña cantidad de sodio metálico en alcohol, en esta mezcla incorporan el p-amino-benzoato de etilo, por posterior destilación fraccionada recuperan el alcohol para su reciclaje y separan el éster superior, bien por destilación a pocos milímetros de presión o bien por cristalización con solventes apropiados; el éster obtenido puede purificarse en un proceso posterior.

Aunque el procedimiento permite obtener numerosos ésteres del ácido p-amino-benzoico, en la memoria describen, de un modo particular, la preparación del p-amino-benzoato de butilo (butamben o butacaína); para ello disuelven 1,5 g de sodio metálico en 900 cc de alcohol n-butílico absoluto; sobre esta mezcla se agrega, en frío, 650 g de p-amino-benzoato de etilo y la mezcla se destila en columna, se recoge en un matraz, se deja enfriar y se añade 1 l de alcohol etílico de 96º y un poco de ácido acético hasta neutralidad; después de unas horas, la solución se filtra o centrifuga para separar las impurezas y residuos, la solución que queda es sometida a una nueva destilación a presión reducida, finalmente se recoge el p-amino-benzoato de butilo, que pasa a una temperatura de entre 173º-176º C y a una presión de 7-8 mm de mercurio. El destilado solidifica en masas cristalinas con punto de fusión entre 55º-57º C.

Se puede purificar el producto obtenido, siempre que se requiera obtener un producto de la máxima pureza, disolviendo el p-amino-benzoato de butilo en un peso doble de acetona y precipitar la solución acetónica, vertiéndola sobre agua con agitación continua; el precipitado producido se escurre, se seca y se vuelve a destilar a pocos milímetros de presión.

3.2.c. Un anestésico local de nueva fórmula

Alfonso Miró Forteza

²¹² AHOEPM, patente de invención 210.549, a favor de Raúl Roviralta Astoul, con domicilio en Barcelona, en la Avenida del Dr. Andreu, 38-42. La memoria se organiza en cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una cara; fue entregada y firmada en Madrid, a 23/07/1953; la patente se concedió el 30/12/1953 y se publicó el 01/02/1954.

Con fecha 23 de febrero de 1957, Alfonso Miró Forteza presentó una memoria descriptiva solicitando una patente de invención, por veinte años, sobre un “Procedimiento de obtención de un anestésico local”²¹³.

En síntesis, el proceso se resume en la obtención de un anestésico local de nueva fórmula, de fácil aplicación, efecto seguro y, a juicio del inventor, exento de efectos secundarios. Se trata de asociar clorhidrato de dietil-amino-acetamido-xileno con los cloruros de novocaína (clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol), clorhidrato de ametocaína (clorhidrato de para-butil-amino-benzoil-dimetil-amino-etanol), estabilizantes y disolventes.

La fórmula del nuevo anestésico se consigue preparando una disolución con la siguiente composición centesimal: clorhidrato de p-amino-benzoil-dietil-amino-etanol (2%), clorhidrato de p-butil-amino-benzoil-dimetil-amino-etanol (0,075%), clorhidrato de dietil-amino-acetamidoxileno (0,50%), clorhidrato de dioxifenil-amino-propenol (0,01%) y vehículo estabilizador (c.s.p / 100 cc). La disolución se filtra y esteriliza, se reparte en ampollas cerradas a la lámpara y en frascos cerrados a presión, con tapón de goma o metálico.

Las patentes españolas de anestésicos: tablas

La revisión llevada a cabo en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido recoger nueve patentes cuyo contenido está relacionado con los anestésicos, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Anestésicos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Serra, Clemente de	Bilbao	151.561	Un procedimiento para la conservación indefinida del éter etílico puro para anestesia	Introducción
Mangrané Mangrané, Daniel	Barcelona	153.032	Un procedimiento para la eliminación total de los aldehídos, peróxidos y cetonas del éter, cloroformo y cloruro de etilo anestésicos	Invención
Mangrané Mangrané, Daniel	Barcelona	153.033	Un procedimiento para la obtención de cloruro de etilo	Invención
Ferrándiz Vila, José María	Barcelona	179.020	Un procedimiento de obtención de 1-alquilo-2-amino-4-nitrobenceno y sus productos intermedios	Invención
<i>Productos Riera S.A.</i>	Barcelona	188.286	Un nuevo procedimiento de obtención de tricloro-metano, por reducción del tetracloruro de carbono	Introducción
<i>Productos</i>	Barcelona	188.302	Un nuevo procedimiento de obtención de	Invención

²¹³ AHOEPM, patente de invención 233.865, a favor de Alfonso Miró Forteza, de nacionalidad española y con domicilio en las Islas Baleares, en calle Colón 18 (Palma de Mallorca). El procedimiento queda descrito en una memoria de tres hojas, mecanografiadas por una sola cara y firmada en Madrid, a 23/02/1957; la patente fue concedida el 30/03/1957 y publicada el 1/08/1957.

Riera S.A.			triclora-metano, a partir del tetracloruro de carbono, de gran rendimiento	
Sorní Marrugat, Antonio	Barcelona	199.844	Un procedimiento de obtención de éter para anestesia exentos de peróxidos y de conservación indefinida	Invención
Roviralta Altoul, Raúl	Barcelona	210.549	Procedimiento de obtención de ésteres del ácido p-amino-benzoico	Invención
Miró Forteza, Alfonso	Palma de Mallorca	233.865	Procedimiento de obtención de un anestésico local	Invención

Anestésicos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Serra, Clemente de	151.561	25/01/1941	29/03/1941	16/04/1943
Mangrané Mangrané, Daniel	153.032	31/05/1941	07/08/1942	16/04/1943
Mangrané Mangrané, Daniel	153.033	31/05/1941	07/08/1942	16/04/1943
Ferrándiz Vila, José María	179.020	22/07/1947	23/07/1947	16/09/1947
Productos Riera S.A.	188.286	19/05/1949	20/05/1949	01/07/1949
Productos Riera S.A.	188.302	20/05/1949	21/05/1949	01/07/1949
Sorní Marrugat, Antonio	199.844	04/10/1951	02/07/1953	16/09/1953
Roviralta Altoul, Raúl	210.549	23/07/1953	30/12/1953	01/02/1954
Miró Forteza, Alfonso	233.865	23/02/1957	30/03/1957	01/08/1957

Clasificación de las patentes de anestésicos	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Anestésicos generales	6 [66.67 %]
1.a. Éter	2
1.b. Cloroformo	2
1.c. Cloruro de etilo	1
1.d. Otros	1
2. Anestésicos locales	3 [33.33 %]
2.a. 1-alquilo-2-amino-4-nitrobenzoceno	1
2.b. Ésteres del ácido p-amino-benzoico	1
2.c. Otros	1
Total	9

4. Antibióticos

4.1. Sulfamidas

A lo largo de los años, la Ciencia ha ido evolucionando en todos sus campos y cada avance ha supuesto un soporte que nos ha permitido seguir progresando. En el siglo XIX se abandonan teorías como ‘la fuerza vital’ y se ponen las bases del método científico y experimental que va a permitir avances en el análisis químico y en la química orgánica, lo que dio paso al aislamiento de gran número de principios activos de las plantas, constituyéndose, de este modo, la Farmacología como materia independiente.

En el siglo XX ya conocíamos, gracias a los trabajos de Paul Ehrlich (1854-1915), la quimioterapia y sabíamos que los gérmenes patógenos pueden ser combatidos con compuestos químicos (azul de metileno, *salvarsán*, etc). En la evolución del desarrollo e investigación de medicamentos, el siglo XX ha sido revolucionario, el descubrimiento de las sulfamidas, supuso un punto de inflexión.

Ya en el año 1908 el químico vienés Paul Gelmo (1879-1961), trabajando sobre su tesis doctoral, en el campo de los colorantes azoicos para teñir bacterias, en el Laboratorium für Chemische Technologie Organischer Stoffe, consiguió una amida del ácido sulfanílico, la para-amino-benceno-sulfonamida o sulfanil-amida²¹⁴.

Los trabajos sobre colorantes azoicos con grupos sulfamidos, destinados a su uso como mordientes en tintorería, fueron muy numerosos en la primera década del siglo XX, dentro de este campo se desarrollaron las investigaciones de Heinrich Hörlein (1882-1954), director de investigaciones farmacéuticas de *I.G. Farben*. Fue hacia 1913 cuando Philpp Eisenberg, dentro del programa de investigación que desarrollaba en la Universidad de Breslau, demostró la actividad antimicrobiana de los colorantes azoicos *in vitro*, destacándose la imposibilidad de su aplicación *in vivo* debido a su alta toxicidad. Siguiendo esta línea, en 1917, en el New York Rokefeller Institute, los investigadores Walter J. Jacobs y Michael Heidelberger, consiguieron obtener compuestos azo-sulfamidos con actividad bactericida *in vitro*²¹⁵.

Apoyándose en estos cimientos, en 1932 los químicos de la *Bayer*, del grupo de *I. G. Farbenindustrie A.G.*, Josef Klarer (1898-1953) y Fritz Mietzsch (1896-1958), con la idea de introducir restos sulfonamidos en los colorantes azoicos, siguiendo las ideas de Hörlein, sintetizaron un nuevo producto con grupo sulfamido: el 4'-sulfonamido-2,4-diamino-azo-benzol, o sulfacrisoidina, polvo rojo y cristalino capaz de inhibir el crecimiento bacteriano *in vivo*, aunque resultó ser inactivo *in vitro* y que fue registrado como *Prontosil rubrum*²¹⁶. Aunque la patente para este producto del tipo de los colorantes azoicos con grupos sulfonamidos data de 1932 y fue registrado por los

²¹⁴ El trabajo de Paul Gelmo no pudo protegerse por patente al quedar su parte experimental circunscrita a su tesis doctoral (GELMO, Paul. “Über Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure”. *Journal für Praktische Chemie, serie 2*, 77: 369-382. Weinheim, 1908).

²¹⁵ PÉREZ TEIJÓN, Carlos José. *Las patentes de sulfamidas y penicilinas en los primeros años del franquismo (1939-1963)*. [Tesis doctoral dirigida por Antonio González Bueno]. Madrid: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, 2013.

²¹⁶ DELGADO CIRILO, Antonio; MINGULLÓN LLOMBART, Cristina; JOGLART TAMARGO, Jesús. *Introducción a la Química terapéutica*. [2ª edición]. Madrid: Díaz de Santos, 2004 (cf. pág. 462)

químicos responsables de su síntesis, Klarer y Mietzsch (24/12/1932), fue el médico Gerhard Domagk (1895-1964) quien, siguiendo las teorías de la ‘bala mágica’ de Paul Erlich, tuvo la idea de inocular el *Prontosil* a ratones infectados por estreptococos, demostrando de este modo la actividad bactericida de este producto; incluso curó a su hija Hildegarde de una septicemia utilizando ‘el mágico’ producto. Domagk publicó su descubrimiento sobre la actividad bactericida del *Prontosil rubrum* en 1935 en un artículo en el *Deutsche Medizinische Wochenschrift* aparecido el 15 de febrero²¹⁷. Trabajos por los que recibió el reconocimiento, y por los que le fue otorgado el premio Nobel de Medicina en 1939²¹⁸.



Paul Erlich (1854-1915)
The Nobel Foundation



Gerhard Domagk (1895-1964)
The Nobel Foundation

Paralelamente, en el Institut Pasteur de París, el químico y farmacéutico francés Ernest Fourneau (1872-1949), al frente del grupo de investigadores formado por el matrimonio Thérèse Tréfouël (1892-1978) y Jacques Tréfouël (1897-1977) ambos químicos, el bacteriólogo Federico Nitti (1903-1947) y el médico fisiólogo de origen suizo, Daniel Bovet (1907-1992), fueron capaces de escindir la estructura del *Prontosil rubrum* en dos partes, el grupo azo y un radical de sulfanil-amida y consiguieron, en 1935, demostrar que la actividad terapéutica del *Prontosil* residía en el radical para-amino-fenil o para-amino-benceno-sulfonamida (*sulfanilamida*). Esta sulfanilamida, responsable de la actividad antimicrobiana, aparece como un producto blanco y poco soluble en agua; fue presentada como *Prontosil blanco* y sería el producto que se formaría *in vivo* por ruptura del grupo azoico del colorante rojo, quedando demostrado

²¹⁷ DOMAGK, Gerhard. “Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen”. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 61: 250-253. München, 1935.

²¹⁸ Gerhard Domagk (1895-1964) fue el descubridor de la acción quimioterápica de los azoicos sulfonamídicos; hizo también estudios importantes en la quimioterapia antituberculosa con las tiosemicarbazonas (1947) y con la isoniazida (1951) (cf. LORENZO-VELÁZQUEZ, Benigno. *Farmacología y su proyección a la clínica* [13ª edición]. Madrid: Oteo, 1976).

que el *Prontosil rubrum* sería, por lo tanto, un profármaco²¹⁹. Los investigadores de este grupo del Institut Pasteur, dirigidos por Thérèse Tréfouël, fueron quienes pondrían de manifiesto la estrecha relación existente entre la constitución química y la actividad farmacológica, de modo que para que la molécula tuviera actividad terapéutica, el grupo aminado debía estar en posición ‘para’ con respecto al grupo sulfonamido, careciendo de todo efecto terapéutico aquellos compuestos en posición ‘orto’ o ‘meta’.



Ernest Fourneau (1872-1949)
Archives de l'Institut Pasteur

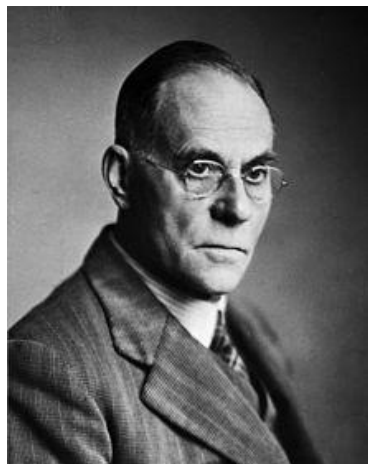


Daniel Bovet (1907-1992)
The Nobel Foundation



Thérèse Tréfouël (1892-1978) s
Archives de l'Institut Pasteur

También los británicos Leonard Colebrook (1883-1967) y Méave Kenny, médicos del Queen Charlotte's Hospital de Londres, recogiendo y confirmando los trabajos realizados por los equipos de Domagk y Fourneau sobre sulfanilamidas, iniciaron un proyecto de aplicación de sulfamidas a un grupo de pacientes con fiebres puerperales, con resultados satisfactorios; las conclusiones de dicho trabajo fueron publicadas en 1936²²⁰.



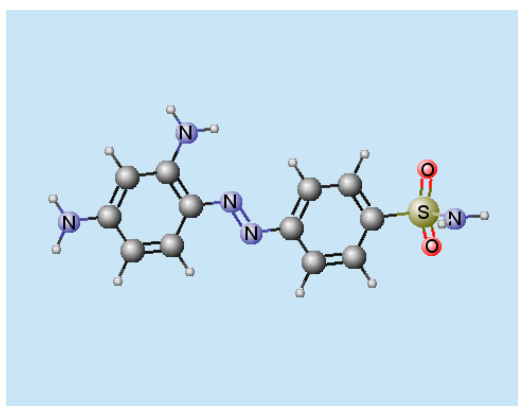
Leonard Colebrook (1883-1967)
Fotografía de Walter Stoneman, junio 1945
National Portrait Gallery, London

A partir de aquí se inicia un sugerente camino hacia la búsqueda de nuevas moléculas derivadas de la sulfanilamida. Dado que las drogas conocidas presentaban

²¹⁹ TREFOUEL, Thérèse; TREFOUEL, Jacques; NITTI, Federico; BOVET, Daniel. "Activite du p-aminophenyl-sulfamide sur les infections streptococciques experimentales de la souris et du lapin". *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 120: 756-758. Paris, 1935.

²²⁰ COLEBROOK, Leonard; KENNY, Méave. "Treatment of human puerperal infections, and of experimental infections in mice, with Prontosil". *The Lancet*, 227(5884): 1279-1281. London, 1936.

escasa solubilidad, se planteaba el reto de conseguir nuevas moléculas más solubles, que permitieran su administración por vía parenteral, el desafío se resolvió con la aparición del *Prontosil soluble*, compuesto que, junto al radical básico sulfanil-amídico, posee un radical naftalénico.



Prontosil:
p-((2,4-diamino-fenil)-azo)-benceno-
sulfonamida
García Gerry. [28/01/2008]

Dentro de las empresas que desarrollaron sus trabajos sobre la síntesis de nuevas moléculas derivadas del grupo 'sulfa', destaca el laboratorio farmacéutico *May & Baker*, ubicado en Dageham, cerca de Londres, sus investigadores George Newbery, Arthur James Ewins (1882-1957) y Montague Phillips, obedeciendo al desafío de conseguir nuevas fórmulas solubles de las sulfamidas, obtuvieron en 1937 la 'sulfapiridina' o 2-para-amino-benceno-sulfamida-piridina al sustituir un átomo de hidrogeno de la sulfanilamida por un núcleo piridínico. Al año siguiente, en 1938, la sulfapiridina fue ensayada en clínica, demostrando poseer una elevada actividad antineumocócica, aunque también pareció ser eficaz contra otros tipos de gérmenes responsables de afecciones tales como meningitis, gonorrea, infecciones estafilocócicas, etc.²²¹

Los esfuerzos por obtener moléculas mejoradas de estructura y actividad sulfamídica no se detuvieron; en esta desafiante carrera surgen algunos hitos y avances de gran importancia; es el caso de Max Dohrn y Paul Dietrich, de la farmacéutica *Schering A.G.*, quienes basándose en el hecho de que el organismo consigue la desintoxicación de la sulfanilamida mediante un proceso de acetilación, intentaron reproducir este fenómeno químico *in vitro*; tras la frustración de algunos primeros pasos infructuosos, consiguieron obtener *Albucid*²²² o para-amino-fenil-sulfacetil-amida, una sulfa-cetamida lograda al variar la posición del radical acetil en la molécula; este medicamento demostró ser un producto con baja toxicidad y buena actividad, especialmente en urología. Posteriormente, tras los trabajos desarrollados durante los años treinta por Perrin H. Long (1899-1965) y Eleanor Bliss (1899-1987), del Johns Hopkins Hospital de Baltimore, sobre sulfanil-amidas y sulfapirimidinas²²³ se obtuvieron derivados thiazólicos y metilthiazólicos de la sulfanilamida, en concreto el *Sulfathiazol* o

²²¹ LESCH, John E. "The discovery of M & B 693 (sulfapyridine)". En: Gregory J. Higby, Elaine C. Stroud (eds.) *The Inside Story of Medicines: A Symposium*: 101-119. Madison [Wis]: American Institute of the History of Pharmacy, 1997.

²²² DOHRN, Max; DIETRICH, Paul. "Albucidein neues Sulfanilsäurederivat". *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 85: 2017-2018. München, 1938.

²²³ LONG, Perrin H.; BLISS, Eleanor. *Clinical and experimental use of sulfanilimide and sulfapyridine and allied compounds*. New York: MacMillan, 1939.

2-para-amino-benceno-sulfonamido-thiazol. También en este mismo Hospital, el grupo dirigido por Eli Kennerly Marshall (1889-1966) logró, en 1940, una nueva molécula activa, la sulfanil-guanidina²²⁴, de interés en el tratamiento de las infecciones intestinales, gracias a su baja solubilidad y alta permanencia y por tanto actividad prolongada en digestivo.

En los albores de la década de los cuarenta, el equipo dirigido por Richard O. Roblin [Jr.], vinculado al *Stamford Research Laboratories of the American Cyanamid Company*, consiguió sintetizar un producto, con baja toxicidad y actividad terapéutica manifiesta en ensayos y en clínica, una sulfadiazina, la 2-sulfanil-amido-pirimidina o sulfapirimidina²²⁵.

Pese a la demostrada actividad de las sulfamidas de un modo empírico, su mecanismo de acción aún no estaba dilucidado, fueron los trabajos de los británicos Donald D. Woods de la Universidad de Oxford y Paul Fildes del Medical Research Council, los que llevaron a proponer que las sulfamidas actuarían como antagonistas competitivos con el ácido para-amino-benzoico, un componente del ácido fólico, necesario para el crecimiento bacteriano, de tal modo que aquellas bacterias que sintetizan su propio ácido fólico son las que serían sensibles a las sulfamidas²²⁶.

Disponíamos ya, y prácticamente por primera vez, de productos terapéuticos realmente eficaces contra las infecciones y las bacterias patógenas, el uso de las sulfamidas se extendió y fue un arma terapéutica ampliamente utilizada durante la Segunda Guerra Mundial, incluso de un modo profiláctico, lo que no es estrictamente ortodoxo, ya que esto condujo a la aparición de cepas resistentes; no obstante contribuyeron a salvar no pocas vidas.

Ya en 1908, Jakob Wittmann y Emil Fromm (1865-1928), en la Universidad de Friburgo, obtuvieron la dapsona (4-4'-diamino-difenil-sulfona), una sulfona estructuralmente relacionada con las sulfamidas y que resultó un potente antibacteriano. Redescubierta por Fournau y sus discípulos en 1936, quienes sintetizaron la dapsona y poco después su derivado diacetilado, 4-4'-diacetil-amino-difenil-sulfona o rodilona, ambos enérgicos antibacterianos. Posteriormente, en 1940, W.H. Feldman de la empresa *Parke Davis* (Detroit), retomó la investigación sobre estos compuestos preparando un nuevo derivado, la glucosulfona o *Promin*, que fue ensayada en animales en la clínica *Mayo*, comprobándose su actividad frente al bacilo de la

²²⁴ MARSHALL, Eli Kennerly; BRATTON, A.C.; WHITE, H.J.; LITCHFIELD, J.T. "Sulphaguanadine: a chemotherapeutic agent for intestinal infections". *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 57: 163-188. Baltimore, 1940.

²²⁵ ROBLIN, Richard O. [Jr.]; WINNEK, Philip S. "Chemotherapy I. Substituted Sulfanilamido pyridines". *Journal of the American Chemical Society*, 62(8): 1999-2002. Washington DC, 1940; ROBLIN, Richard O. [Jr.]; WILLIAMS, James H.; WINNEK, Philip S.; ENGLISH, Jackson P. "Chemotherapy. II. Some Sulfanilamido Heterocycles". *Journal of the American Chemical Society*, 62(8): 2002-2005. Washington DC, 1940.

²²⁶ WOODS, Donald D. "The relation of p-aminobenzoic acid to the mechanism of the action of sulphanilamide". *British Journal of Experimental Pathology*, 21: 74-90. London, 1940; FILDES, Paul. "The mechanism of the anti-bacterial action of mercury". *The British Journal of Experimental Pathology*, 21(2): 67-73. London, 1940; FILDES, Paul. "A rational approach to research in chemotherapy". *The Lancet*, 235(6091): 955-957. London, 1940; WOODS, Donald D. "The biochemical mode of action of the sulphonamide drugs". *Journal of General Microbiology*, 29: 687-702. London, 1962.

tuberculosis. Al año siguiente, en 1941, Guy Faget (1891-1947) inició ensayos clínicos en el US National Leprosarium de Carville (Louisiana), para utilizar estas sulfonas en el tratamiento de otro bacilo ácido alcohol resistente, el ‘Bacilo de Hansen’ o *Mycobacterium leprae*, estos trabajos fueron publicados en 1943, considerándose este año el del comienzo de la quimioterapia antileprosa; la dapsona se convirtió en un medicamento de primera línea en el tratamiento de la lepra. El mecanismo de acción de las sulfonas es similar al de las sulfamidas, ya que actúan interfiriendo con la utilización del ácido p-amino-benzoico (PABA) por el *Mycobacterium*.

En 1942 se habían sintetizado y estudiado más de 5.400 estructuras de sulfamidas y, para 1949, ya estaban disponibles en el mercado 57 preparaciones orales y 63 tópicas²²⁷. Los avances en la investigación de sulfamidas en el campo veterinario han sido de gran transcendencia, no solo por lo que han supuesto en el ámbito estrictamente terapéutico, sino también en el terreno económico. Gracias a los trabajos de Max Tishler, de los laboratorios *Merk & Co.*, en 1944 se obtuvo la sulfaquinoxalina²²⁸ (4-amino-N-2-quinoxaliny-benzeno-sulfonamida), una sulfamida de excelentes propiedades coccidiostáticas. La coccidiosis es una enfermedad intestinal producida por protozoos del género *Eimeria* que causa estragos en las explotaciones ganaderas y granjas de aves. La sulfaquinoxalina sódica, administrada de modo preventivo en el agua de bebida, permitió la producción de pollos en granjas a gran escala²²⁹.

En investigaciones sucesivas a lo largo de los siguientes años sobre la estructura ‘sulfa’, en los ensayos clínicos, tejidas entre la obtención de nuevas y mejores moléculas, se produjeron efectos secundarios, que ante ojos expertos y sensibles, fueron capaces de despertar la intuición de los investigadores y revelarse, no como un efecto adverso, sino como un fin capaz de tener aplicación en campos terapéuticos distintos. Estos hallazgos fortuitos permitieron obtener prototipos o cabezas de serie con los que se iniciaron nuevas líneas de investigación.

Así en 1942, Marcel Janbon y su grupo, en la Facultad de Medicina de Montpellier, observaron que en algunos de sus pacientes con fiebre tifoidea, tratados con una sulfamida en experimentación, la 5-isopropil-2-sulfonamido-1,3,4-tiadiazol (IPTD, gliptotiazol) en dosis altas, se producían crisis convulsivas, como las que se presentaban en pacientes con hipoglucemia. Posteriormente, Auguste Louis Loubatières (1912-1977) sugirió que este tipo de sulfamidas reducía los niveles de glucosa al estimular al páncreas a liberar insulina. Este mecanismo de acción, al que en un principio no se le prestó atención, posiblemente a causa de la guerra, conduciría al desarrollo de sulfonilureas como antidiabéticos orales en tratamientos alternativos para ciertos tipos de diabetes.

Otra observación interesante fue la constatación de que cuando se administraban dosis altas de sulfanilamida a pacientes con procesos infecciosos, estos presentaban acidosis metabólica y excretaban orina alcalina. Investigadores de la

²²⁷ COWEN, David L.; SEGELMAN, Alvin B. *Antibiotics in historical perspective*. [S.l.]: Merck Sharp &Dohme International, 1981 (cf. pág. 131).

²²⁸ WEIJLARD, John; TISHLER, Max; ERICKSON, A.E. “Sulfaquinoxaline and Some Related Compounds”. *Journal of the American Chemical Society*, 66: 1957-1958. Washington DC, 1944.

²²⁹ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela. 2008.

Universidad de Cambridge, T. Mann y D. Keilin²³⁰, en 1940, constataron que la sulfanilamida inhibe la anhidrasa carbónica, esta enzima cataliza la formación de ácido carbónico a partir de anhídrido carbónico y agua; y se puso de manifiesto que solo las sulfonamidas primarias, con grupo SO_2NH_2 de carácter ácido, como sulfanilamida o prontosil, son inhibidoras de la anhidrasa carbónica, mientras que las sulfonamidas secundarias SO_2NHR , como la sulfadiazina o el sulfatiazol no son inhibidoras de la anhidrasa carbónica. Y fueron dos investigadores de la Universidad Cornell de Nueva York, R.F. Pitts y R.S. Alexander, los que correlacionaron la inhibición de la enzima con la alcalinización de la orina a consecuencia de un aumento de la excreción de iones bicarbonato y sodio. En 1950 R. Roblin y J. Clapp, de los laboratorios *Lederle* (División de *American Cyanamid Co.*), prepararon series de sulfonamidas de carácter ácido con grupo SO_2NH_2 , con la idea de su aplicación como diurético; surge así la acetazolamida, registrado en 1953 como el primer diurético sulfonamídico efectivo por vía oral²³¹.

En 1954 se observó que la acetazolamida disminuía la presión intraocular en pacientes con glaucoma y esto fue utilizado para su tratamiento, desarrollándose así un grupo de sulfonamidas anti-glaucoma, inhibidores no selectivos de la anhidrasa carbónica, obtenidas por fármaco-modulación de la acetazolamida, tales como metazolamida y etoxzolamida, entre otras. La investigación de los diuréticos sulfonamídicos posibilitó, en 1957, el descubrimiento de las tiazidas, potentes diuréticos obtenidos gracias a la fármaco-modulación del grupo sulfonamido aromático. Karl H. Beyer (1914-1997), farmacólogo de la compañía farmacéutica americana *Sharp & Dohme*, que en 1953 se fusionaría con *Merck* para formar *Merck, Sharp & Dohme*, fue el director del Departamento de Farmacología y del proyecto que logró el descubrimiento de los diuréticos tiazídicos: clorotiazida (1957) e hidro-clorotiazida (1958), este último unas diez veces más potente que el anterior. La hidro-clorotiazida fue paralelamente preparada por G. De Stevens, de la compañía farmacéutica suiza *Ciba*, el cual trabajando, sin mucho éxito, en la búsqueda de diuréticos en la sacarina (o-sulfimida benzoica), obtuvo hidro-clorotiazida en 1957.

Las tiazidas, además de su efecto diurético, gracias a que promueven la reabsorción tubular de cloruro sódico, favoreciendo la eliminación de agua, poseen además un suave efecto anti-hipertensor, verificándose además que la eliminación del grupo SO_2NH_2 hace desaparecer la actividad diurética, pero no el efecto anti-hipertensor, así surgió el diazóxido, desarrollado por *Schering Corp.* (1961), empleado con éxito en el tratamiento de urgencias hipertensivas.

Gracias al conocimiento de la actividad diurética de las sulfamidas aromáticas, fueron consiguiéndose un sin número de novedosas moléculas con actividad diurética, tales como furosemida, indapamida, bumetanida, clortalidona, torasemida, etc., son los denominados 'diuréticos de asa', de alta eficacia o de alto techo.

El impacto de las sulfamidas fue enorme ya que por primera vez se disponía, dentro del arsenal terapéutico, de un producto eficaz y relativamente seguro con el que poder combatir las infecciones bacterianas. Las sulfamidas han supuesto, además, un

²³⁰ KEILIN, D.; MANN, T. "Sulfanilamide as a specific inhibitor of carbonic anhydrase". *Nature*, 146: 164-165. London, 1940.

²³¹ ROBLIN, Richard O. [Jr.]; CLAPP, James W. "The Preparation of Heterocyclic Sulfonamides 1". *Journal of the American Chemical Society*, 72: 4890. Washington DC, 1950.

punto de partida dentro de la farmacología para el descubrimiento de nuevos fármacos, ya que gracias a la modificación molecular o fármaco-modulación de la sulfanilamida, se ha conseguido obtener nuevas moléculas, estructuralmente relacionadas con la cabeza de serie, pero con propiedades farmacológicas mejoradas u orientadas a nuevos campos terapéuticos.

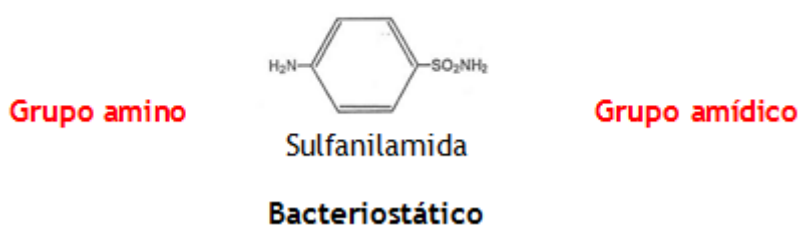
Patentes españolas de sulfamidas

Durante el período temporal comprendió entre el 1 de abril de 1939 y el 22 de julio de 1959 se presentaron, ante el registro de patentes español, un total de 73 expedientes nacionales relacionados con sulfamidas; los hemos clasificado para su estudio en los siguientes trece grupos:

1. Amino-beneno-sulfamidas.
2. Derivados halogenados de sulfamidas.
3. Derivados tiazólicos de sulfamidas
4. Sulfazinas.
5. Toluol sulfamidas.
6. Sulfamido-metoxi-piridacinas.
7. Amino-sulfon-guanidinas.
8. Aminosulfonas.
9. Derivados de condensación sulfamido-aldehídos.
10. Complejos hiposulfito-sulfamido-metálicos.
11. Derivados amino-metilen-sulfónicos de las sulfonamidas.
12. Sulfamidas insolubles: polioxi-metilen-sulfonamida.
13. Derivados sulfamídicos alquil y aril sustituidos.

4.1.a. Amino-beneno-sulfamidas

Para-aminobenzeno-sulfonamida

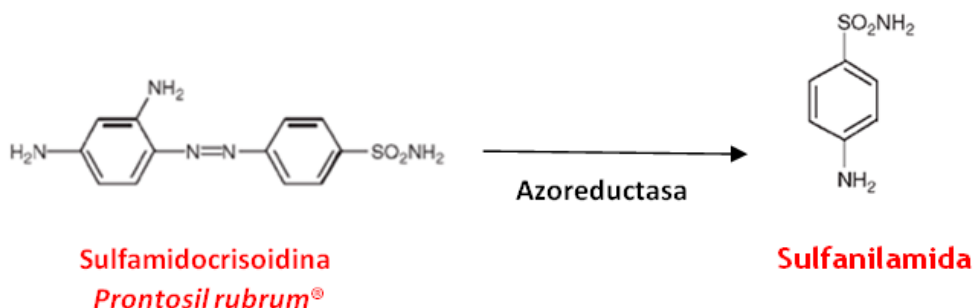


Estructura química de la sulfanilamida

El *Prontosil*, colorante azoico con un grupo sulfonamídico, fue el primer fármaco quimioterápico eficaz *in vivo* frente a infecciones bacterianas, este compuesto en realidad es un pro-fármaco, cuya parte activa es la sulfanilamida.

El término 'sulfonamida' se utiliza como nombre genérico para derivados de la para-amino-beneno-sulfonamida (sulfanilamida). Los requisitos estructurales mínimos para la acción antibacteriana se resumirían en la propia sulfanilamida. El grupo $-SO_2NH_2$ no es esencial en sí, pero la característica importante es que el azufre esté ligado directamente al anillo benceno. El grupo amino en para- NH_2 (cuyo nitrógeno ha sido

denominado N₄) es esencial y puede sustituirse solamente por radicales que se transformen *in vivo* en grupo amino libre. Las sustituciones en el grupo amida NH₂ (cuyo N se ha designado como N₁) originan efectos variables en la actividad antibacteriana de la molécula. No obstante, la sustitución del núcleo aromático heterocíclico en N₁ genera compuestos extraordinariamente potentes²³².



El *prontosil rubrum*® (Klarer y Mietzsch, 1932), inactivo *in vitro*, actuaría como un profármaco, que *in vivo* se transformaría, gracias a la acción de unas azoreductasas, en sulfanilamida (Gelmo, 1908), esta sí es activa *in vitro* e *in vivo*.

Dentro de este grupo, de amino-benceno-sulfamidas, hemos recogido, durante el periodo en estudio, dieciséis expedientes, el primero de ellos fue presentado por la empresa *Hijos de Carlos Ulzurrum*.

Laboratorios Hijos de Carlos Ulzurrum

Durante el periodo de tiempo en estudio, el primer expediente recogido sobre sulfamidas del grupo de las amino-benceno-sulfamidas fue presentado ante el registro con fecha 22 de enero de 1940, solicitado como patente de introducción por la empresa madrileña *Hijos de Carlos Ulzurrum*, se trata de un “Procedimiento para elevar la solubilidad y suprimir al mismo tiempo la acción tóxica de los compuestos sulfanilamida”²³³. Esta empresa madrileña solicita, en la misma fecha, otra patente, también de introducción, para presentar “Un procedimiento de obtención de Sulfonitrogenados de eficacia terapéutica”²³⁴. De ninguno de los dos hemos podido consultar el expediente.

²³² GOODMAN, LOUIS; GILMAN, Alfred (ed.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996.

²³³ AHOEPM, patente 147.841, a favor de la firma *Hijos de Carlos Ulzurrum*, de la cual no obtuvimos el expediente, pero sabemos que fue solicitada como patente de introducción el 22/01/1940, fue aprobada el 18/03/1941 y hecha pública el 16/09/1941.

²³⁴ AHOEPM, patente de introducción 147.842, a favor de la misma firma, *Hijos de Carlos Ulzurrum*, de la cual tampoco consta expediente; fue solicitada, aprobada y hecha pública en las mismas fechas que la anterior.

No es de extrañar que la búsqueda de nuevas formas más eficaces y más seguras de estos compuestos fuera una prioridad, ya que se tenía muy próximo el recuerdo del denominado “desastre del elixir sulfanilamida” acaecido en el otoño de 1937²³⁵.

Laboratorio Dr. Andreu

En febrero de 1940, los hermanos Andreu Miralles, José y Juan, probablemente en representación de los *Laboratorios Dr. Andreu*, presentan ante el registro dos solicitudes de patentes de invención, una por un “Perfeccionamientos en la obtención de la para-amino-benceno-sulfamida”²³⁶, con mejoras frente al método clásico desarrollado por Paul Gelmo:

“El procedimiento clásico para la obtención de la p-aminobencenosulfamida, debido a Schwarz y Gelmo parte del acetilsulfanilato de sosa y se funda en el tratamiento de este producto por pentacloruro de fósforo para obtener cloruro del ácido acetilsulfanílico el cual una vez disuelto en éter, se trata con amoniaco acuoso (...)

Ultimamente se emplea otro procedimiento más cómodo que se funda en el tratamiento de las anilidas, ordinariamente la acetanilida, por el ácido clorosulfónico para obtener el cloruro del ácido acetilsulfanílico el cual reaccionando con amoniaco se transforma en acetilsulfanilamida que luego se hidroliza por ebullición con ácido clorhídrico de densidad 1.10 para separar el grupo acetilo....”

Según los solicitantes de esta patente, en el procedimiento de obtención de la p-amino-benceno-sulfamida partiendo de la acetanilida, el perfeccionamiento consiste en efectuar el tratamiento de la acetanilida por el ácido cloro-sulfónico, introduciendo la cantidad necesaria de ácido cloro-sulfónico en un recipiente provisto de agitador y añadiendo lentamente la proporción necesaria de acetanilida, de manera que la reacción se efectúe a temperatura lo más baja posible y sin que nunca haya cantidad apreciable de acetanilida sin reaccionar.

000

La segunda patente de invención solicitada, sobre sulfamidas, por los hermanos Andreu Miralles durante este mes de febrero de 1940, se refiere a un “Procedimiento

²³⁵ En 1937, la compañía norteamericana *S.E. Massengill*, ubicada en Bristol (Tennessee), fabricante de productos farmacéuticos, fue la causante del “desastre del elixir sulfanilamida” al elaborar una preparación de sulfanilamida utilizando dietilenglicol (DEG) como disolvente; el medicamento empezó a distribuirse en septiembre de 1937, causando el envenenamiento y la muerte de, al menos, 100 personas. No fueron conscientes de que el DEG era venenoso para los humanos (a pesar de que ya había conocimiento de ello en aquel momento) y fue este DEG el causante del envenenamiento mortal. El escándalo resultante condujo a la aprobación, en los Estados Unidos, de la Ley federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938. El 20 de diciembre de 1937 se publicó en la revista *Time* un artículo bajo el título ‘Medicina: Post-Mortem’ en el que se decía: “...hace dos meses, la fatalidad tocó a su puerta. Una nueva mezcla de un nuevo fármaco (Sulfanilamida) con un nuevo solvente (Dietilenglicol), que los vendedores del Dr Massengill venden como *Elixir Sulfanilamida-Massengill* y que se descubrió que mataba a sus usuarios...’ (*Time Magazine*, 20/12/1937).

²³⁶ AHOEPM, patente de invención 149.121, a favor de José y Juan Andreu Miralles; la memoria descriptiva está presentada en cuatro hojas escritas por una sola cara, fechada en Barcelona el 19/02/1940, fue aprobada el 08/10/1941 y publicada el 01/05/1942.

para la hidrólisis de la Acetil-sulfanilamida”²³⁷, caracterizado por efectuar esta hidrólisis mediante un álcali:

“El procedimiento clásico empleado para la hidrólisis de la acetil-sulfanilamida, debido a Gelmo, se funda en la ebullición de la acetil-sulfanilamida, con ácido clorhídrico de densidad 1,10 y tiene el inconveniente de ser difícilmente aplicable, dado el gran volumen de líquidos ácidos y de exigir además un material complicado si se tiene en cuenta que dicho líquido ha de calentarse a ebullición (...)

Por otra parte, resulta que la acetil-sulfanilamida industrial contiene siempre sales amónicas muy poco solubles en el ácido clorhídrico que se utiliza en la hidrólisis según dicho procedimiento de Gelmo y estas sales amónicas se separan por enfriamiento después de la hidrólisis, de manera que este procedimiento además de incómodo adolece del defecto de que el producto obtenido contiene una gran proporción de cloruro amónico como impureza (...)

Estos inconvenientes del procedimiento conocido se evitan con el procedimiento objeto de la presente patente que se funda en efectuar la hidrólisis de la acetil-sulfanilamida mediante un álcali. Según el presente procedimiento se empieza por disolver la acetil-sulfanilamida bruta en la cantidad suficiente de lejía de sosa al 20 %; la solución se calienta a ebullición hasta que no se desprenda amoníaco y luego se continúa calentándola a 120°C durante media hora para producir la hidrólisis y se deja enfriar...”

000

Los mismos solicitantes presentarán, ante el registro, el 3 de febrero de 1941, otras dos memorias, una por un “Procedimiento para la obtención de compuestos azoicos medicinales de acción selectiva contra los estreptococos y los estafilococos”²³⁸ y otra por un “Procedimiento de obtención de medicamentos con función amida sustituida o derivados de los mismos”²³⁹, de las cuales no se conserva el expediente en el archivo.

000

En el año 1951, los farmacéuticos José y Juan Andreu Miralles, del *Laboratorio Dr. Andreu*, presentaron solicitud de patente de invención, con fecha 10 de marzo de 1951, por “Un procedimiento para la obtención de amidas de ácidos sulfónicos”²⁴⁰, se

²³⁷ AHOEPM, patente de invención 149.122 de invención a favor de José Andreu Miralles y Juan Andreu Miralles, ambos farmacéuticos, domiciliados en Barcelona; la memoria consta de tres folios escritos a máquina por una sola cara y fechada el 19/02/1940, con fecha de concesión de 08/10/1941 y publicada el 01/05/1942.

²³⁸ AHOEPM, patente de invención 151.862, aunque esta memoria no está disponible en el expediente, si sabemos a través del registro, que fue presentada por José Andreu Miralles y por Juan Andreu Miralles el 03/02/1941, concedida el 27/02/1941 y publicada el 16/04/1943.

²³⁹ AHOEPM, patente de invención 151.861, esta memoria tampoco está disponible en el expediente, pero conocemos sus fechas de presentación: 03/02/1941, concesión: 27/02/1941 y de publicación: 16/04/1943, los solicitantes de esta patente de invención son también los hermanos Andreu Miralles, José y Juan, ambos farmacéuticos, domiciliados en Barcelona.

²⁴⁰ AHOEPM, patente de invención 197.070 a favor de José Andreu Miralles y de Juan Andreu Miralles, ambos de nacionalidad española, domiciliados en Rambla de Cataluña, 66. Barcelona. Esta

trata de un método que consiste en hacer reaccionar, en medio acuoso, la amina correspondiente con un haluro de benceno sulfonilo substituido en posición ‘para’ por un grupo que sea fácilmente transformable por los métodos corrientes en grupo amino y en añadir gradualmente, al mismo tiempo, una solución acuosa de álcali de manera que se mantenga constantemente un pH de valor comprendido entre 4 y 8.

“La presente patente tiene por objeto un procedimiento para la obtención de amidas de ácidos sulfónicos, que presenta importantes ventajas, tanto de orden técnico como practico, sobre los procedimientos empleados usualmente hasta ahora (...)

Los procedimientos que vienen utilizándose en la fabricación de amidas de ácidos sulfónicos, y más concretamente de las amidas del ácido sulfanílico, se basan en el método descrito por Gelmo en el año 1908, para la obtenoién de derivados sulfanilamidioos (Journal für Praktische Chemie, 2ª serie, tomo 77, páginas 369 a 382) (...)

Dicho método, que proporciona excelentes resultados cuando se practica con cloruros de ácido sulfónico y el amoniaco o aminas primarias alifáticas, ofrece especiales inconvenientes al aplicarlo a bases que, por su constitución química, son capaces de reaccionar de forma tautómera y que por ello permiten la formación, como producto de la reacción, de dos derivados distintos en lugar del único deseado (...)

Según este procedimiento se opera con una solución o suspensión acuosa de la amina, sobre la que se añade gradualmente una fina suspensión acuosa de cloruro de p.acetilaminosulfanilo, o de otro sulfocloruro que lleve en posición para un sustituyente acilamino, nitro o halógeno, por ejemplo, el cual sea fácilmente transformable en amino por alguno de los procedimientos habituales en Química orgánica para tal fin, como hidrolisis, reducción, aminación, etc (...)

El procedimiento objeto de la presente patente soluciona estos inconvenientes y simplifica considerablemente el proceso de obtención, permitiendo alcanzar un rendimiento superior al de otros procedimientos conocidos (...)

Así se alcanzan rendimientos muy elevados del derivado sulfamídico...”

En el expediente se indica, a modo de ejemplo, una exposición experimental en la que se obtiene 2-p-amino-benceno-sulfamido-tiazol, “con lo que precipita el 2-p-amino-bencenosulfamidotiazol”.

Laboratorios del Dr. Esteve S.A.

A favor de la razón social española *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, domiciliada en Barcelona, se solicita patente de introducción, con fecha 13 de febrero de 1941 sobre un “Procedimiento de preparación del ácido sulfamido-fenil-azo-orto-oxi-benzoico, sus sales y derivados”²⁴¹. El objeto de esta patente es la preparación del ácido sulfamido-

memoria consta de cinco hojas escritas por una sola cara, fechada en Barcelona el 10 de marzo de 1951, aprobada el 24/10/1952 y publicada el 01/12/1952.

²⁴¹ AHOEPM, patente de introducción 151.821, a favor de *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*; la memoria descriptiva consta de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Madrid con fecha 13/02/1941, concedida el 09/06/1942 y publicada el 16/04/1943.

fenil-azo-orto-oxi-benzoico y de sus sales por diazotación de la para-amino-fenil-sulfamida (o de cualquier otro derivado de la fenilamina) y ulterior copulación con el ácido orto-oxi-benzoico.

En la memoria se hace referencia a que este procedimiento, utilizado en la industria extranjera, es desconocido en España y no habiéndose publicado, divulgado ni practicado en nuestro país, es por lo que el peticionario solicita la patente de introducción, con el fin de implantarlo en los laboratorios de los territorios y dominios españoles. En el expediente se describe, a título de ejemplo, un procedimiento práctico, en el que se destaca:

“Se obtiene la sal litínica correspondiente; que se disuelve fácilmente en el agua, para preparar soluciones inyectables. Estos productos tienen una gran aplicación terapéutica. Siendo las sales del ácido sulfamido-fenil-azo-orto-oxibenzoico específicamente activas para la cura radical del tracoma; que, como es una verdadera plaga social de algunas regiones de España, tienen mucha importancia para nuestro país...”

Laboratorios Zeltia S.A.

En el verano de 1941 se presenta una memoria descriptiva para solicitar una patente de invención, por veinte años, a favor de los laboratorios gallegos *Zeltia S.A.*, ubicados en Porriño (Pontevedra), por un “Procedimiento de obtención industrial de combinaciones azoicas que posean además la función sulfonamida en posición para al grupo azoico”²⁴². En ella los solicitantes trazan una exposición evolutiva de las materias colorantes, desde su uso para fijarse selectivamente sobre ciertos tejidos y para teñir microbios, hasta su empleo en quimioterapia como antimicrobianos.

“Hace tiempo se había observado que muchas materias colorantes se fijaban de modo selectivo sobre ciertos tejidos y se conocía además su empleo para teñir los microbios. Por ello es natural se pensase que al fijar los microbios el colorante, este ejerciese trastornos en sus funciones (...)

A Erlich se debe el estudio de cuerpos de la serie de colorantes para emplearlos en quimioterapia como antimicrobianos. De él es la teoría, de que entre el colorante y la célula debe existir alguna relación. Suponía que el colorante para tener una acción microbicida, debía de tener como una especie de áncora que le permitiese unirse a la célula. Estas áncoras parecían constituirlos determinados grupos, como por ejemplo el grupo azoico (...)

Así fueron empleadas en quimioterapia combinaciones azoicas como el Rojo Trypan y el Azul Trypan. Siendo digno de observar que ambos colorantes poseen además grupos sulfónicos. También se usaron combinaciones azoicas básicas. Eisember encontró que la crisoidina (2-4 diamino azo benceno) presentaba acción bactericida *in vitro*, pero no pudo comprobar su acción *in vivo* (...)

²⁴² AHOEPM, patente de invención 153.778, a favor de los laboratorios gallegos *Zeltia S.A.*; su memoria descriptiva consta de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, firmada en Madrid el 17/07/1941; como domicilio social consta Porriño (Pontevedra). La patente fue concedida con fecha 13/10/1942 y publicada el 16/04/1943.

Otros azoicos básicos fueron introducidos por Tchitschibabin (J. Russ Physiol. Chem. Soc. 46-1216) (1914) y por Seide y Ortromislenski (The Scientific Basis of Chemotherapy - New York Inter American Publishing Co. (1926), como la feil-azo-2-6-diamino-piridina (Piridium) y el 4-etoxi-2-4-diamino-azo-benzol (...)

Introduciendo en las combinaciones azoicas grupos aminados consiguió Ki Kurtk cuerpos eficaces para combatir las infecciones de tripanosomas en los ratones y hasta acción desinfectante en el animal vivo contra las bacterias.

De estos cuerpos se pasó a los compuestos azoicos con grupo sulfonamido y se encontró que, todos los que poseían este grupo en posición para al grupo azoico poseían gran eficacia en su acción bactericida, en cambio las posiciones orto y meta no tenían acción alguna (...)

Los medicamentos de este tipo han sido los más difundidos entre todo el mundo culto, por la variedad de sus aplicaciones y la eficacia desplegada, de manera exclusiva en el organismo (Domagk) probablemente a virtud de su transformación intra orgánica en un derivado cuya naturaleza no ha sido aún fijada con seguridad (...)

El gran horizonte quimioterápico de estos preparados; erisipelas, linfangitis, anginas, otitis, artritis, flevitis, septicemias de estreptococos hemolíticos, bien sean médicas, post-abortionum apost-partum etc. Así como las producidas por colibacilos etc. hacen que se hayan preparado gran número de estos fármacos con el fin de estudiar cuales tienen una acción bactericida más marcada...”

Después hacen una descripción del método propuesto para la obtención de estas drogas complejas del grupo de las sulfamidas:

“... se ha logrado la obtención de preparados más complejos portadores de un grupo azoico y por lo tanto de propiedades colorantes, que unen a un poder bacteriostático más acusado, la misma ventaja de menor toxicidad.

Nosotros hemos encontrado un método de obtención general de estos cuerpos por el procedimiento que sigue: Se diazota, por los métodos clásicos de química orgánica un compuesto que posea las funciones amínicas y sulfonamida en posición para. La disolución del derivado diazoico, así obtenida, se copula en medio alcalino con cuerpos aromáticos que posean uno o varios grupos amínicos o sulfamídicos...”

*Laboratorios FAES [Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.]:
Clemente Serra*

Con fecha 20 de diciembre de 1941 se presenta a registro una patente a favor de Clemente Serra, probablemente en representación de los *Laboratorios FAES [Fábrica española de productos químicos y farmacéuticos S.A.]*, sobre un “Procedimiento de obtención de aminobenzolsulfamidas”²⁴³, se trata de un procedimiento para obtener amino-benzol-sulfamidas a partir de polisulfuros aromáticos nitrados, oxidados en presencia de cloro; posteriormente, amidando el cloruro de ácido obtenido, dará lugar a

²⁴³ AHOEPM, patente de invención 155.394, se trata de una patente de invención, a favor de Clemente de Serra, presentada el 20/12/1941, concedida el 20/10/1942 y publicada el 16/04/1943; consta de tres páginas mecanografiadas por una sola cara.

nitro-benzol-sulfamida que, por reducción, originará amino-benzol-sulfamida, de importantes aplicaciones terapéuticas.

000

Con la misma fecha, Clemente Serra, presentará una memoria descriptiva por un “Procedimiento de obtención de polisulfuros aromáticos nitrados”²⁴⁴, posiblemente se trate de productos utilizados para la posterior síntesis de sulfamidas de interés terapéutico, sobre las que estaban trabajando en aquel momento.

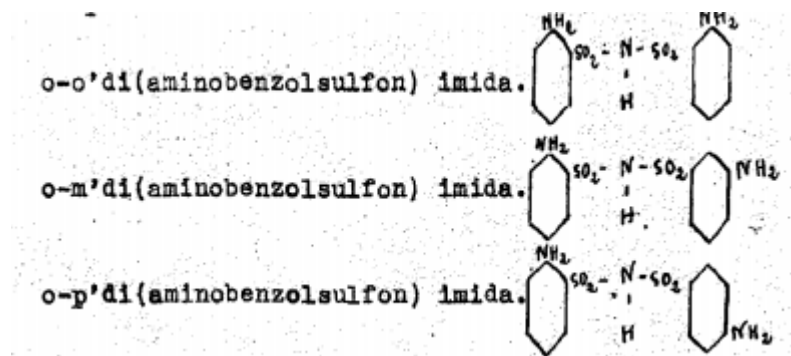
000

Dos días más tarde, el 22 de diciembre de 1941, Clemente Serra entregó ante el registro dos solicitudes más relacionadas con sulfamidas, una por un “Procedimiento de obtención de polisulfonamidas de acción medicinal”

“Se ha encontrado que las polisulfonamidas de fórmula $\text{NH}_2\text{-R-SO}_2\text{NH-(R-SO}_2\text{NH)}_n\text{-R-SO}_2\text{NH}_2$ en la que R es un radical aromático, n puede tomar los valores de 0 a 5 y tienen al menos un grupo amino NH_2 ó sulfonamido SO_2NH en posición orto, presentan acción terapéutica, desconocida hasta hoy...”²⁴⁵

000

La cuarta de las solicitudes presentadas por Clemente Serra, de entre las relacionadas con sulfamidas, se refiere a un “Procedimiento para obtener Di-amino-benzol-sulfonimidias”²⁴⁶; la memoria describe un procedimiento para la obtención de estos compuestos terapéuticos, las fórmulas de los tres cuerpos sintetizados son:



“Se ha encontrado que las di-(aminobenzolsulfon)imidias que tienen los dos grupos amino ó al menos uno en posición orto presentan una notable actividad terapéutica sobre el sistema nervioso, hasta ahora desconocida y además dan sales alcalinas solubles en agua, que pueden ser administradas por inyección al cuerpo humano...”

000

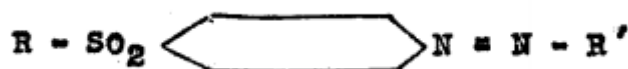
²⁴⁴ AHOEPM, patente de invención 155.393, la memoria que acompaña a la solicitud de registro de patente de invención, presentada a favor de Clemente Serra; consta de dos páginas mecanografiadas por una sola cara, firmada en Madrid el 20/12/1941, concedida el 20/10/1942 y publicada el 16/04/1943.

²⁴⁵ AHOEPM, patente de invención 155.405, memoria descriptiva de seis páginas a favor de Clemente de Serra, residente en Bilbao, está firmada en Madrid el 22/12/1941, concedida el 20/10/1942 y publicada el 16/04/1943.

²⁴⁶ AHOEPM, patente de invención 155.404, memoria descriptiva de seis páginas a favor de Clemente Serra, firmada en Madrid a 22/12/1941, concedida el 20/11/1942 y publicada el 16/04/1943.

Posteriormente, en el año 1952, la empresa *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos* (FAES) solicitó el registro de dos nuevas patentes para la obtención de compuestos azoicos precursores de compuestos terapéuticamente activos, con utilidad como paso intermedio en la obtención de derivados amino-sulfanílicos: el primero de ellos, solicitado el 23 de abril de 1952²⁴⁷, consistente en un certificado de adición por unas mejoras en el objeto de la patente principal 199.767 sobre “Un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos azoicos de aplicación terapéutica”²⁴⁸.

El procedimiento permite obtener compuestos de fórmula general:



La obtención de estos compuestos se consigue por diazotación de una diamina aromática de la serie de la sulfonil-dianilina, uno de cuyos grupos amínicos puede estar previamente acilado, alcoholado o enlazado mediante el grupo diazo con radicales en los que R' sea la tiosemicarbazona del p-amino-benzaldehído.

Por diazotación de ciertas aminas aromáticas, en uno o ambos grupos amínicos, los autores obtienen compuestos de marcado interés terapéutico; en este certificado se refieren a los compuestos resultantes de la copulación de diaminas, mono- o bi-diazotadas en el que el radical R' representa la tiosemicarbazona del para-amino-benzaldehído. Las modificaciones no alteran esencialmente el procedimiento de la patente principal para la obtención de los compuestos de la citada fórmula general, haciendo constar que los cuerpos a que se hace referencia con esta adición encajan perfectamente en aquella fórmula general cuando R representa un hidrocarburo aromático portador de un grupo amínico, que puede estar libre o enlazado mediante el grupo diazo con cuerpos iguales a los designados en R'.

En la memoria se describen tres ejemplos no limitativos, donde se determinan cantidades, pasos y condiciones del procedimiento, con el fin de explicar y aclarar el procedimiento que se sigue para la obtención de estos nuevos compuestos.

000

También en 1952, la misma empresa, *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos* (FAES), presentó solicitud de patente para proteger “Un procedimiento de obtención de nuevos compuestos triacénicos de interés terapéutico”, resultado del trabajo desarrollado por los investigadores del laboratorio²⁴⁹.

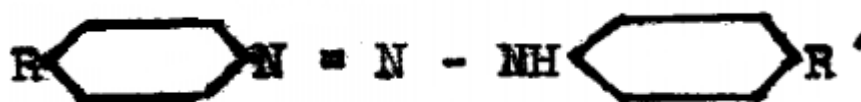
²⁴⁷ AHOEPM, certificado de adición 203.128, reivindicado por la *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos* S.A., con domicilio social en Lamiaco (Bilbao). Los solicitantes detallan los pormenores de su procedimiento en una memoria descriptiva de seis páginas, firmada y entregada en Madrid a 23/04/1952, la patente se concedió el 16/03/1954 y su resolución se publicó el 01/03/1954.

²⁴⁸ AHOEPM, patente de invención 199.767; solicitada por la sociedad *Fabrica Española de Productos Químicos y Farmaceuticos* S.A., domiciliada en Lamiaco (Bilbao), sobre “Un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos azoicos de aplicacion terapéutica”, presentada en 27/09/1951, concedida en 29/02/1952 y publicada en 01/04/1953.

²⁴⁹ AHOEPM, patente de invención 205.024, solicitada a favor de la *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos* (FAES), ubicada en Lamiaco (Bilbao). La exposición del procedimiento

Los compuestos orgánicos triacénicos llevan en su molécula la siguiente agrupación nitrogenada: -N=N-NH-; el interés despertado hasta entonces por estos compuestos, dentro de la industria farmacéutica de los quimioterápicos, se debía a su utilidad como paso intermedio para la obtención de otros compuestos terapéuticamente activos, sin embargo los autores señalan haber encontrado que ciertos compuestos portadores de la citada agrupación nitrogenada presentan utilidad terapéutica *per se*, estando dotados de actividad frente a determinados microorganismos causantes de enfermedades infecciosas, presentando además una baja toxicidad, lo que les dota de un balance terapéutico muy positivo.

Estos compuestos a los que se hace referencia, responden a la siguiente fórmula estructural:



Donde R sería un radical sulfanilil, bien con el grupo amínico libre o bien acilado por un ácido mono- o policarboxílico (entre otros los radicales acetilo, succinilo o ftalililo y R' representa un radical de tiosemicarbazona.

Dentro de los compuestos con esta estructura general, presentan especial interés aquellos en que el grupo acil-amino deriva de un ácido dicarboxílico, ya que estos compuestos permiten la obtención de sales fácilmente solubles y, por tanto, con una mejor absorción en el organismo. Para la obtención de estos productos, los autores presentan un procedimiento que consiste en obtener una disolución acética-clorhídrica de la sulfonil-dianilina correspondiente y ponerla a reaccionar con un equivalente de nitrito sódico a baja temperatura, lo que permite obtener, como producto intermedio, el derivado monodiazotado. En un segundo paso hacen reaccionar este derivado monodiazotado con una tiosemicarbazona, previamente disuelta en una mezcla de ácido acético glacial y acetato sódico anhidro.

Laboratorios Abelló

El 25 de enero de 1946, Juan Abelló Pascual, de nacionalidad española, residente en Madrid, calle Vinaroz 5 (Prosperidad), presentó una memoria descriptiva con el objeto de proteger ante el registro "Un procedimiento de obtención de sulfanilamidas"²⁵⁰.

Propone el solicitante una modificación metódica del procedimiento de Gelmo para la síntesis de sulfanilamidas, en el cual la base de partida es la conocida substitución de aminas primarias y secundarias con cloruro acetilsulfanilo.

se desarrolla en una memoria descriptiva de seis páginas, firmada en Madrid, a 16/08/1952, la solicitud de patente se inició el 18/08/1952, la patente se concedió el 15/02/1954 y el fallo se publicó el 16/03/1954.

²⁵⁰ AHOEPM, patente de invención 172.306, a favor de Juan Abelló Pascual. La memoria descriptiva consta de seis hojas escritas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Madrid a 25/01/1946, se concedió con fecha 26/01/1946 y fue publicada el 01/03/1946.

“Es sabido que Gelmo demostró en su publicación del año 1906 (Berichte d.d.chem. Ges) un procedimiento de valor general para la substitución de las aminas primarias y secundarias por el grupo sulfanilo, es decir, para la obtención de las sulfanilamidas, desconocidas hasta aquella época por falta de método. Según aquel procedimiento, los nuevos compuestos se obtienen tratando las aminas primarias y secundarias por el cloruro acetil-sulfanilo, en medio alcalino, substituyendo así un átomo H de la amina mencionada, por el grupo acetilsulfanilo. Las acetilsulfanilamidas obtenidas en esta forma se convierten en las sulfanilamidas correspondientes por la acción hidrolítica, del ácido clorhídrico al 10% en caliente (...)

Mas tarde, unos treinta años después, o sea a partir del año 1935, cuando los compuestos sulfanilamídicos alcanzaron en la terapia una importada antes insospechada (a base de los trabajos quimioterapéuticos y clínicos de Domagk) el procedimiento de Gelmo fue sometido a una comprobación metódica por los investigadores científicos e industriales, respecto a su utilidad para la substitución de las diferentes aminas alifáticas, cíclicas y heterocíclicas por el grupo sulfanilo en general. El método ha triunfado en esta dura prueba y ha resultado ser de utilidad general...”

Sin embargo, al intentar la sustitución con aminas sensibles, oxidables y poco constantes en medio alcalino, se observaron ciertas dificultades, que hacían necesario estudiar condiciones especiales de reacción y encontrar un método que permitiera proceder a la acetil-sulfanilación en medio no alcalino, es decir en medio ácido, ya que el empleo de un medio neutro no era practicable.

Las investigaciones realizadas por el solicitante ponen de manifiesto que, sus experiencias sobre procedimientos de acilación ácida, obtuvieron excelentes resultados, constituyendo la base de una modificación metódica del procedimiento de Gelmo para la sulfanilación de las aminas sensibles frente a los álcalis.

“La invención consiste en lograr la eliminación del ácido clorhídrico procedente del cloruro acetilsulfanilo en la reacción de Gelmo, mediante la neutralización parcial con piro-sulfitos o combinaciones bisulfíticas de aldehídos o cetonas...”

Se comprobó posteriormente que este procedimiento no era solo el apropiado para aminas complicadas, sino que con él se obtenían también resultados absolutamente satisfactorios con aminas sencillas.

Carlos E.A. Muller

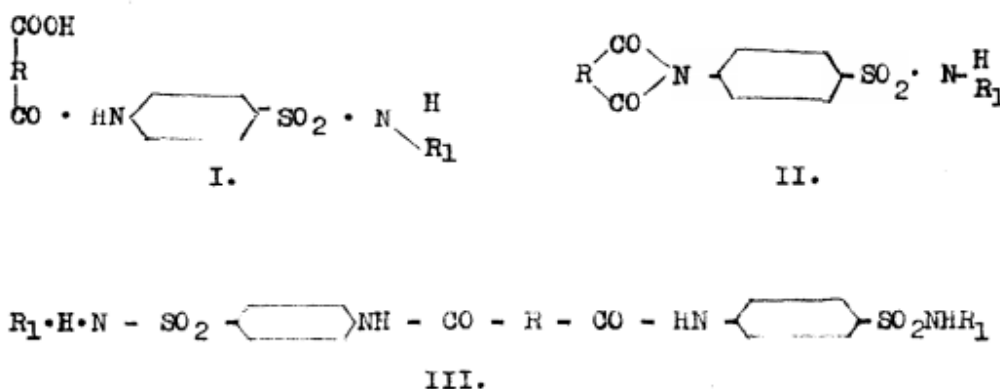
Con fecha 8 de abril de 1954, Carlos E.A. Muller, industrial de nacionalidad alemana, pero residente en Barcelona, calle Urgel 45, presentó ante el registro una memoria para proteger una patente de introducción bajo el título: “Un procedimiento para la obtención de amida del ácido 1-aminobenzol-4-sulfónico y respectivamente de

sus derivados sustituidos en el grupo amida de ácido sulfónico, acilada con monoésteres del ácido dicarboxílico en el grupo amino de núcleo ligado”²⁵¹.

“En el ‘Journal of the American Chemical’, Tomo 61, página 1198, se describen procedimientos para la obtención de derivados ftálicos y succínicos de l-amino-benzolsulfonamida. Pueden producirse tales derivados calentando el ácido dicarboxílico o su anhídrido juntamente con la l-aminobenzol-4-sulfonamida. La reacción puede verificarse también en presencia de un disolvente. Si se realiza la reacción con empleo de un disolvente, pueden emplearse también ésteres o halogenuros del ácido dicarboxílico en lugar de anhídrido del ácido dicarboxílico...

En la D.E.P. 820.436 del 12.11.1951 se describe un procedimiento para la obtención de derivados de la amida del ácido l-aminobenzol-4-sulfónico, monoacilados por un ácido dicarboxílico en el grupo amino de núcleo ligado, y respectivamente de sus derivados sustituidos en el grupo de la sulfonamida, que consiste en transformar sin calentamiento la sal alcalina de la amida del ácido 1-aminobenzol-4-su1fónico o de un derivado de esta sustituido en el grupo de la amida del ácido su1fónico -y particularmente del 2-(4'-aminobenzolsulfonilamino)-tiazol con un anhídrido del ácido dicarboxilico, convenientemente en solución acuosa (...)

Según las condiciones de ejecución de este procedimiento, se obtiene además de la amida monoacilada del ácido l-aminobenzol-4-sulfónico (I), cantidades mayores o menores de un anilo (II) o de una diamida (III) (...)



En las fórmulas anteriores, R es el resto de un ácido dicarboxílico alifático, aromático o heterocíclico, y R₁ hidrógeno o un resto orgánico...”

En aras de una mejor comprensión, los solicitantes presentan varios ejemplos prácticos de ejecución que conducen a la obtención de distintos compuestos:

“Ejemplo 1: Se separa por aspiración el precipitado del metiléster de la l-ftalilaminobenzol-4-sulfonamida (...)

Ejemplo 2: se purifica por los métodos corrientes el etiléster de la amida del ácido 1-succinilaminobenzol 4-sulfónico (...)

Ejemplo 3: se filtra por aspiración y se purifica como de costumbre el 2-(4'-ftalilaminobenzolsulfonilamino)-tiazolmetiléster obtenido (...)

²⁵¹ AHOEPM, patente de introducción 214.640, a favor de Carlos E. A. Muller, presentada con fecha 08/04/1954, en una memoria descriptiva de cinco hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara; se concedió el 26/04/1955 y fue publicada el 01/06/1955.

Ejemplo 4: El producto obtenido constituye el etiléster de la 1-succinilamino-4-sulfonilurea...”

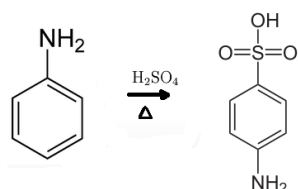
De modo general, se reivindica un “Procedimiento para la obtención de amida del ácido l-aminobenzol-4-sulfónico, y respectivamente de sus derivados sustituidos en el grupo amida de ácido sulfónico, acilada con mono ésteres del ácido dicarboxílico en el grupo amino de núcleo ligado, caracterizado por hacerse actuar halogenuros de éter ácido de ácidos dicarboxílicos sobre amida del ácido l-aminobenzol-4-sulfónico, y respectivamente sus derivados sustituidos en el grupo sulfonamida...”

4.1.b. Derivados halogenados de sulfamidas

Instituto Farmacológico Latino S.L.

El *Instituto Farmacológico Latino S.L.* presentó, con fecha 22 de enero de 1942, una solicitud de patente de invención, acompañada de su memoria descriptiva, para “Un procedimiento para obtener la reacción entre sulfohalogenuros aminobencénicos y aminas primarias sustituidas, aplicable a la preparación de las sustancias medicinales llamadas sulfamidas”²⁵². Pese a que la reacción general entre halogenuros aminobencénicos del ácido para-amino-benceno-sulfónico y las aminas primarias sustituidas, para la obtención de sulfamidas, era ya conocida y descrita en los manuales de Química orgánica, los solicitantes consideraron que podían aportar detalles y circunstancias prácticas susceptibles de ser protegidas por una patente de invención.

El procedimiento que describen consiste en preparar el ácido sulfanílico por acción del ácido sulfúrico concentrado sobre la anilina y deshidratación por medio del calor.



Este ácido tiene sus grupos ácido y amino en posición ‘para’; de este ácido se obtiene el halogenuro correspondiente -en su caso el cloruro- y, por acción del mismo sobre una amina primaria sustituida, se obtiene el compuesto deseado. Pero, aclaran los autores, si esta reacción se practica directamente no se obtiene una reacción simple y en un solo sentido, sino que los diversos compuestos posibles aparecen, en mayor o menor cantidad y, si se tiene en cuenta que los derivados del ácido sulfanílico tienen los dos caracteres, ácido y básico, se comprende la complejidad del resultado obtenido. Los autores, para resolver la dificultad que presenta el procedimiento general conocido, indican que basta con disolver los dos cuerpos cuya reacción se pretende en disolventes apropiados y comunes a ambos, como piridina, acetona o di-metil-anilina, entre otros.

Para facilitar la comprensión del procedimiento, los solicitantes exponen dos ejemplos prácticos: en el primero describen la reacción del sulfocloruro-amino-

²⁵² AHOEPM, patente de invención número 155.966 a favor del *Instituto Farmacológico Latino S.L.*, domiciliado en Madrid, en la calle Serrano 25, la solicitud está firmada en Barcelona a 13/01/1942 (es de notar la diferencia de fecha que aparece en la ficha del archivo histórico: 22/01/1942, posiblemente un *lapsus*), la patente fue concedida el 11/01/1943 y publicada el 16/04/1943.

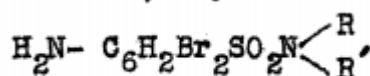
bencénico con una amina primaria sustituida, como el 2-amino-4-metil-tiazol, se disuelven ambos cuerpos, en proporciones estequiométricas, en cantidades adecuadas de piridina o acetona; del mismo modo, cita en el segundo ejemplo, la reacción entre 2-amino-piridina y un compuesto amínico del sulfocloruro bencénico, también aquí se disuelven ambos cuerpos en proporciones estequiométricas, en di-metil-anilina. Manteniendo durante la reacción una temperatura alrededor de 40° C en el primer ejemplo y de alrededor de 50° C en el segundo caso. En ambos ejemplos, una vez realizada la reacción, se separa y purifica el producto obtenido, por los métodos comúnmente conocidos de lavado, extracción y cristalización.

Instituto Llorente: Jacinto Megías Fernández

Jacinto Megías Fernández, director del *Instituto Llorente*, empresa que orientó una de sus líneas de investigación al estudio de las sulfamidas, presentó con fecha 17 de abril de 1942 una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento de obtención de derivados di-bromados en el núcleo de las sulfamidas”²⁵³.

Partiendo de la base de que las sulfamidas son utilizadas como antisépticos de uso externo y que también se dispone para el mismo fin de derivados del benceno bromados en el núcleo, el autor desarrolló un método para preparar los derivados di-bromados de sulfamidas para su uso en medicina.

Estos compuestos di-bromados en el núcleo de la sulfamida, presentan la siguiente fórmula general:



en la que R y R prima pueden ser hidrógeno u otros radicales cualesquiera.

El autor, con objeto de clarificar el procedimiento para la obtención de estos cuerpos a partir de las distintas sulfamidas, nos presenta un ejemplo para la preparación de la di-bromo-sulfanilamida:

“Una molécula del Para-ámino-Sulfonamida se disuelve en agua por intermedio de ácido clorhídrico. Sobre ésta [sic] disolución se vierten cuatro átomos de bromo disueltos en agua en disolución de Bromuro Sódico o en líquido ácido por mezcla de Bromuro y Bromato, separándose al momento un cuerpo blanco que puede ser purificado por cristalización...”

Ramón de Montaner Giraudier

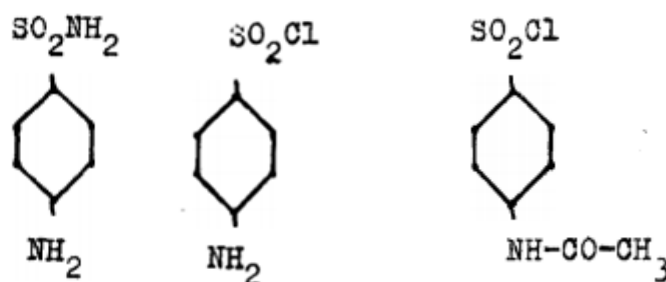
De este investigador, hemos recogido tres expedientes para obtener patentes de invención dentro del campo de los derivados halogenados de las sulfamidas.

²⁵³ AHOEPM, patente de invención 156.752, a favor de Jacinto Megías Fernández, director del *Instituto Llorente*. La descripción de la memoria se presenta en tres hojas mecanografiadas por una sola cara, cada una con cuarenta y seis líneas. Está firmada en Madrid el 17/04/1942, el día 09/02/1943 fue concedida su autorización y se publicó el 16/04/1943.

La primera patente fue solicitada el 12 de marzo de 1943, por un “Procedimiento para la obtención de nuevos productos derivados de las sulfamidas”²⁵⁴. Según obra en el expediente de la memoria descriptiva, el método es como sigue:

“Ya es de todos conocida la importancia que ha adquirido el uso de medicamentos formados a base de productos derivados de las sulfamidas, por las valiosas propiedades terapéuticas que poseen dichos productos, iniciados con la para- amino-fenil-sulfamida, a la que ha seguido una múltiple serie de compuestos. La presente patente, tiene por objeto la obtención de un nuevo grupo o serie de compuestos sulfamidados, que presentan la ventaja de proporcionar la asociación, a las sulfamidas, de nuevos elementos, con un notable aumento del valor curativo de los compuestos obtenidos y especialmente, una disminución considerable de la toxicidad (...)

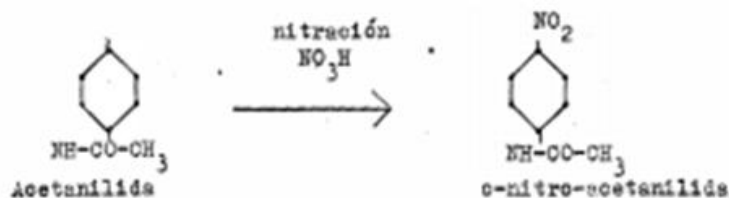
El procedimiento objeto de esta patente, consiste, esencialmente, en combinar la para-amino-fenil-sulfamida, o su cloruro, o su derivado acetilado



con derivados yodados que tengan un grupo amino o fenol, pudiendo emplearse, con ventaja, aquellos derivados yodados que proceden de la introducción de uno o varios átomos de [sic] yodo en una cadena abierta (serie alifática), o bien de la introducción del yodo en un grupo bencénico, naftalénico, piridínico, tiazólico, pirimidínico u otros análogos (...)

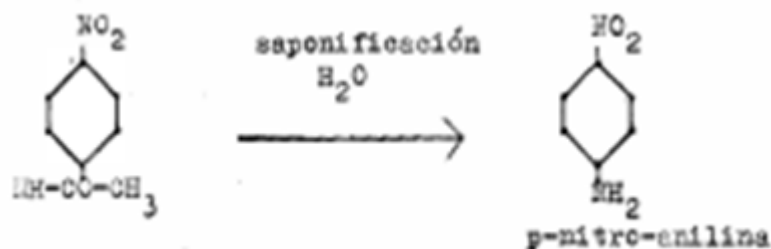
Gracias a esta asociación, se obtiene la sustitución de un hidrógeno del grupo sulfamídico, o los hidrógenos del grupo amino, por un radical yodado, con lo cual se incorpora el elemento yodo al grupo sulfamídico, combinándose, ventajosamente, las propiedades de ambos...

A continuación se indica, como ejemplo, el proceso de yodación partiendo de la acetanilida, e introduciendo yodo por diazotación. Para ello se procede primero a una nitración de la acetanilida con ácido nítrico, para obtener la nitro-acetanilida correspondiente:

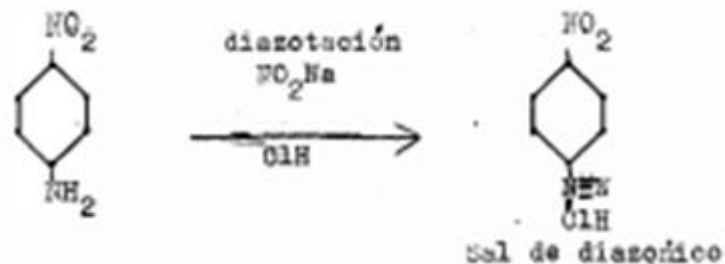


seguida de una saponificación de la misma para conseguir p-nitro-anilina:

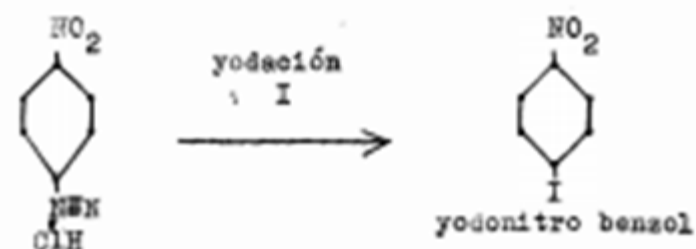
²⁵⁴ AHOEPM, patente de invención número 161.055, solicitada a favor de Ramón de Montaner, domiciliado en Barcelona; la memoria, que consta de cinco páginas escritas por una sola cara, fue firmada en Barcelona a 12/03/1943; la concesión se obtuvo el 19/05/1943, publicándose el 01/09/1943.



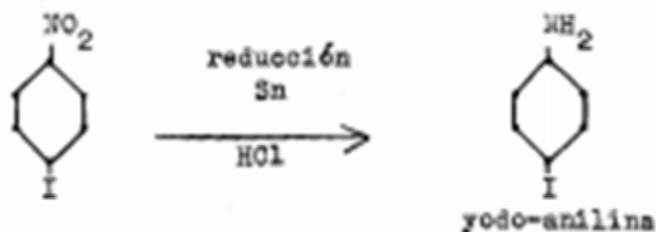
la cual se somete a una diazotación para dar una sal de diazonio



ésta, por yodación, nos va a proporcionar yodo-nitro-benzol

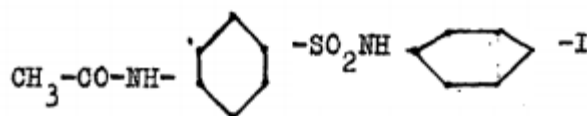


y finalmente, por reducción, conseguiremos la yodo-anilina

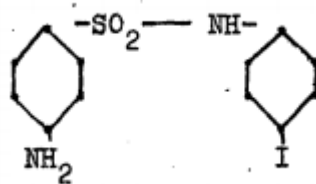


Con este proceso se obtiene yodo-anilina, la cual se incorpora a un grupo sulfamidico, como ya se ha indicado, empleando preferentemente, p-acetil-amino-sulfocloruro, y procediendo en la forma siguiente:

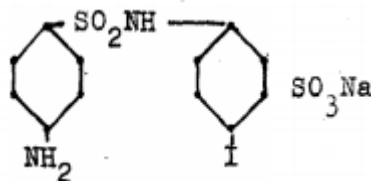
“Partes iguales de p-acetil-amino-sulfocloruro y de yodo-anilina, previamente disueltas en disolvente apropiado, se calientan a reflujo, formándose, en esta reacción, acetilamino-fenil-sulfamido-yodo-benceno



Este producto se hierve con clorhídrico diluido y después de neutralizarlo con sosa, se separa el nuevo compuesto p-amino-fenil-sulfamido-yodo-benceno, que responde a la fórmula:



Procediendo en la forma que se acaba de describir, se obtiene una serie de nuevos compuestos basados en la incorporación de derivados yodados al grupo sulfamídico, y entre ellos su sal sódica obtenida por la introducción del grupo sulfonato sódico en la molécula, compuestos que ofrecen propiedades terapéuticas muy notables, y que son perfectamente tolerables por el organismo, pues carecen en absoluto de toxicidad...”



Sulfonato sódico de la p-amino-fenil-sulfamido-yodo-benceno

000

Con fecha 22 de enero de 1944, se presenta ante el registro un certificado de adición por mejoras añadidas a la patente anterior (161.055), bajo el título de “Mejoras en el procedimiento de obtención de nuevos productos derivados de las sulfamidas”²⁵⁵.

Según la memoria descriptiva, las mejoras en el objeto de la patente principal son descritas e ilustradas con varios ejemplos dentro de la esencialidad de la invención, cuya finalidad es la incorporación de un grupo o núcleo yodado a un núcleo sulfamídico:

“La patente principal a que se hace referencia, tiene por objeto la obtención de un nuevo grupo de productos químicos caracterizados por la asociación o combinación de un núcleo sulfamídico con un núcleo yodado que contenga un grupo amino o fenol, obteniéndose así, la síntesis de un nuevo orden de productos no conocidos hasta la fecha, y que poseen notables propiedades terapéuticas y peculiar inocuidad (...)

Como ya se indica en la patente principal, para llevar a cabo el procedimiento que se describe, el núcleo sulfamidico puede presentar distintas formas aptas para el proceso a seguir, siendo las principales, la forma de sulfamida o sea la para-amino-fenil-sulfamida, y la forma de un bencenosulfo-cloruro. Sin embargo, como resultado de numerosos experimentos, se ha encontrado que además del sulfo-cloruro, puede emplearse, también, cualquier derivado halogenado, o sea en general, los benceno-sulfo-halogenuros que tengan en posición para un sustitutivo transformable en grupo amino, con lo cual se desarrollan diversas variantes en los procesos químicos a seguir. Constituyendo la novedad básica y esencial del objeto de la patente, la

²⁵⁵ AHOEPM, patente 164.635, que constituye una adición al objeto de la patente principal número 161.055, solicitada a favor de Ramón de Montaner. Esta memoria consta de seis páginas escritas por una sola cara, está firmada en Barcelona a 22/01/1944, expedida el 3/02/1944 y publicada el 16/02/1944.

asociación o combinación de un núcleo sulfamídico con yodo o con un compuesto yodado, dando lugar a una serie de compuesto nuevos no conocidos hasta la fecha...”

000

Será también Ramón Montaner Giraudier quien, continuando su línea de investigación sobre el grupo de derivados yodados de las sulfamidas, presente en 1950, ante el registro, otra solicitud para proteger un “Procedimiento para la obtención de derivados ftálicos de la mono-yodo-benceno-sulfamida”²⁵⁶.

El autor, basándose en sus trabajos previos sobre la obtención de derivados mono-yodados del grupo sulfamídico, utiliza estos compuestos para, a partir de ellos, obtener nuevos productos con otras aplicaciones terapéuticas.

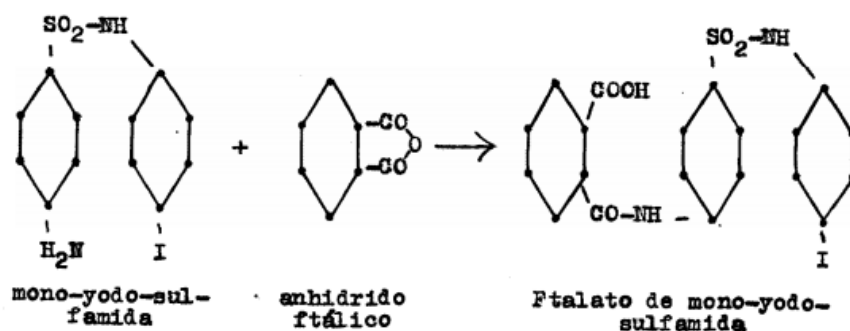
“Ya es conocida por patentes anteriores del propio solicitante, la obtención del producto para-amino-fenil-sulfamido-yodobenceno, caracterizado por la combinación de la para-amino-fenil-sulfamida con un derivado yodado que contenga un grupo amino o fenol, tal como la yodoanilina, la cual da lugar a la obtención de derivados monoyodados del grupo sulfamídico, compuestos que ofrecen propiedades terapéuticas muy notables (...)

El objeto de la invención es un procedimiento para obtener a partir del producto anteriormente reseñado, un nuevo compuesto con otras aplicaciones terapéuticas (...)

Consiste esencialmente, el procedimiento objeto de esta patente en someter la monoyodo-sulfamida reseñada anteriormente, en su forma amino en solución ácida obtenida por medio de un ácido orgánico, a un tratamiento con un ligero exceso de anhídrido ftálico, también en solución análoga (...)

De este modo se obtiene un derivado ftálico de la para-amino-fenil-sulfamido-yodo-benceno que constituye un polvo cristalino, incoloro e inodoro, y prácticamente insoluble en agua pero soluble en disolventes orgánicos...”

El proceso de la reacción se desarrolla según la siguiente ecuación:



El producto obtenido se ha reconocido como de propiedades terapéuticas beneficiosas. Tiene la ventaja de ser de muy pequeña absorción por los tejidos y, como

²⁵⁶ AHOEPM, patente de invención 192.849, presentada a favor de Ramón Montaner Giraudier, de nacionalidad española y domiciliado en la calle Provenza número 224-B de Barcelona. La memoria consta de cuatro páginas escritas por una sola cara y está firmada en Barcelona a 25/04/1959, se expidió su concesión el 24/01/1951 y fue publicada el 16/02/1951.

consecuencia, al circular por el aparato digestivo conserva una mayor concentración, circunstancia que le hace muy útil para que se muestre más activo frente a los gérmenes intestinales, principalmente del tipo *coco* y *coli*. Por contener la molécula yodo, constituye un medicamento indicado contra los protozoarios y la acción conjunta de yodo y de sulfamida le hace de efectos altamente eficaces.

4.1.c. Derivados tiazólicos de sulfamidas

Productos Intermedios S.L.E.

Con fecha 25 de abril de 1941, la empresa vasca *Productos Intermedios S.L.E.*, ubicada en Rentería (Guipúzcoa), solicitó registro para una patente de introducción por veinte años, relativa a “Un nuevo procedimiento para la obtención de para-tiazolil-sulfanilamida”²⁵⁷. Los solicitantes manifiestan que el procedimiento que se presenta a registro, no es conocido ni practicado en España y sí en los Estados Unidos del Norte de América.

El método consiste en hacer reaccionar, en medio acuoso y bajo reflujo de hidrógeno, la para-amino-fenil-sulfonamido-tiourea con mono-cloroetanal, o con dicloro-etil-éter.

Laboratorios Primma S.A.

En agosto de 1942, la empresa *Primma S.A.*, ubicada en Esplugas de Llobregat (Barcelona), presentó ante el registro una solicitud de patente de introducción de un procedimiento, del cual se dice que es utilizado en el extranjero, sobre un “Procedimiento de obtención de derivados sulfamídicos conteniendo un núcleo tiazólico sustituido o no”²⁵⁸.

La memoria se inicia con una introducción en la que se destacan las propiedades medicinales de los derivados sulfamídicos tiazólicos. En la gama de derivados sulfamídicos medicinales descuellan los obtenidos substituyendo un hidrógeno de la función amida de la para-amino-benceno-sulfonamida por un núcleo tiazólico uno de cuyos hidrógenos puede estar substituido o no por un radical alquílico.

“En el caso de no estar substituido ninguno de los hidrógenos del núcleo tiazólico, el cuerpo sulfamídico obtenido es el 2-para-amino-benceno-sulfonamido-tiazol.

Si, el núcleo tiazólico tiene substituido el hidrógeno 4 por un radical metílico, el cuerpo obtenido es el 2-para-amino-benceno-sulfonamido-4-metil-tiazol...”

²⁵⁷ AHOEPM, patente 152.589 a favor de *Productos Intermedios S.L.E.*, la memoria, en mal estado de conservación, consta de dos hojas escritas a máquina por una sola cara, se firmó en Madrid y aunque la fecha de la firma no está muy clara, parece ser el 26/04/1941. La patente de introducción se concedió el 20/07/1942 y fue publicada el 16/04/1943.

²⁵⁸ AHOEPM, patente de introducción número 158.355, a favor de la empresa catalana *Primma S.A.*, ubicada en Esplugas de Llobregat. La memoria consta de cinco páginas escritas por una sola cara, está firmada en Barcelona a 06/08/1942, la patente se concedió el 05/10/1942 y fue publicada el 16/04/1943.

El procedimiento empleado para la obtención de estos derivados sulfamídicos con un núcleo tiazólico, sustituido o no, y del cual se solicita la correspondiente patente de introducción, ya era utilizado fuera de nuestras fronteras y consiste esencialmente en hacer reaccionar el α - β -dicloro-etil-éter (para al caso del para-amino-benceno-sulfonamido-tiazol) o la monocloro-acetona (para el caso del para-amino-benceno-sulfonamido-metil-tiazol) con la tiourea en solución acuosa, para obtener 2-amino-tiazol o 2-amino-4-metil-tiazol, respectivamente y hacer reaccionar luego estas aminas tiazólicas con el cloruro de p-acetil-amino-benceno-sulfonilo en el seno de un disolvente orgánico anhidro y en presencia de una base orgánica terciaria que fije el ácido clorhídrico formado en la reacción.

El producto resultante puede emplearse tal cual, o bien desacetilarse por ebullición con hidrato sódico al 10%, eliminando luego el exceso de sosa. Estas sales sódicas desacetiladas, se neutralizan con un ácido para precipitar el 2-para-amino-benceno-sulfonamido-tiazol o 2-para-amino-benceno-sulfonamido-4-metil-tiazol.

000

Siguiendo esta línea de investigación, la misma empresa, *Primma S.A.*, presentó el 28 de agosto de 1942, otra solicitud para introducir en España un procedimiento para obtener derivados tiazólicos de las sulfamidas. El método descrito en esta patente lleva por título: "Procedimiento para la obtención de derivados del tiazol y del 4-metil-tiazol terapéuticamente activos"²⁵⁹.

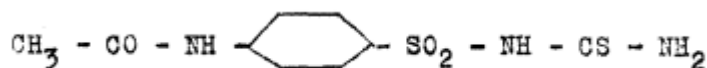
La memoria comienza haciendo una introducción sobre procedimientos posibles para la fabricación de estos derivados sulfamídicos del tiazol y del metiltiazol, poniendo de manifiesto que, por lo general, para obtener estos compuestos, se emplean casi exclusivamente procedimientos fundados en hacer reaccionar un amino-tiazol o un amino-metil-tiazol ya preparado, con un halogenuro o bien con un anhídrido de un ácido benceno sulfónico, en el que la posición está ocupada por un grupo amino bloqueado por un grupo aminogeno.

En contraposición con estos procedimientos empleados generalmente, esta patente de introducción se refiere a un método en el cual el núcleo tiazólico se forma como base final de la preparación y, por decirlo así, sobre el mismo compuesto, no aislándose ni siquiera formándose en ningún momento, como fase intermedia, 2-amino-tiazol o 2-amino-metiltiazol, libres o combinados.

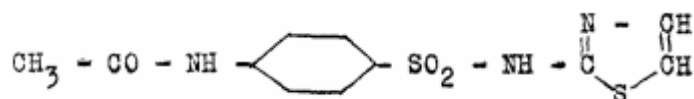
Consiste en esencia este procedimiento en hacer reaccionar el cloruro de p-acetil-amino-benceno-sulfonilo con la tiourea en presencia de sosa y en el seno de un disolvente, para obtener la p-acetil-amino-benceno-sulfonilo-tiourea, la cual reaccionando a su vez en el seno de un disolvente y en presencia de una base mineral u orgánica terciaria, con el dicloro-dietil éter o con la mono-cloro-acetona, produce el 2-para-acetil-amino-benceno-sulfon-amido-tiazol o bien el 2-para-acetil-amino-benceno-sulfon-amido-4 metil-tiazol y estos por hidrólisis dan respectivamente 2-para-amino-benceno-sulfonamido-tiazol y 2-para-amino-benceno-sulfon-amido-4-metil-tiazol.

²⁵⁹ AHOEPM, patente de introducción 158.594, cuyo solicitante: *Primma S.A.*, presentó la memoria de solicitud el 28/08/1942, está firmada en Barcelona y consta de cinco páginas. La patente se concedió el 23/03/1943 y fue publicada el 16/04/1943.

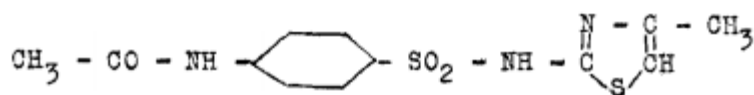
En una descripción por pasos del procedimiento, enumera las fases por las que discurre la práctica industrial, que comienza con la obtención de para-acetil-amino-benceno-sulfonilotiourea.



Posteriormente, por condensación de la tiourea sustituida así obtenida con el α - β -dicloro-dietil-éter para formar el núcleo tiazólico, obteniendo así el 2-para-acetil-amino-benceno-sulfon-amido-tiazol.



O bien, por condensación de la tiourea substituida con la monocloracetona para formar el núcleo tiazólico metilado en posición 4, obteniendo así el 2-para-acetil-amino-benceno-sulfon-amido-4-metil-tiazol.



Por último, se procede a la desacetilación de los compuestos así obtenidos para transformarlos, respectivamente, en 2-para-amino-benceno-sulfon-amido-tiazol o en el 2-para-amino-benceno-sulfon-amido-4-metil-tiazol.

Emilio Álvarez Fité

En el año 1943, el 10 de marzo, se presentó ante el registro una solicitud de patente de invención a favor de Emilio Álvarez Fité, domiciliado en Prat de Llobregat (Barcelona), por unos "Perfeccionamientos en la preparación de sulfazoles con dos heteroátomos"²⁶⁰.

En el preámbulo de la memoria, el autor hace referencia al método de Gelmo, como base de partida para la obtención de toda clase de sulfanilamidas.

"El procedimiento establecido por P. Gelmo en el año 1908; para la obtención de los derivados sulfanilamídicos (Journal für praktische chemie, 2ª serie, tomo 77, páginas 369 a 382), viene utilizándose desde entonces para la preparación de toda clase de sulfanilamidas, poniendo a reaccionar en cada caso con el cloruro del ácido sulfónico para-sustituido, la amina primaria o secundaria correspondiente al derivado sulfanilamídico que se desea obtener..."

Y, por supuesto, también permite la obtención de las sulfamidas tiazólicas con radicales heterocíclicos pentagonales con dos heteroátomos, siendo uno de ellos, al menos, un átomo de nitrógeno, que es el grupo al que se dedican los trabajos presentados en este expediente:

²⁶⁰ AHOEPM, patente de invención 160.645 solicitada por Emilio Álvarez Fité a través de una memoria presentada en diez páginas, escritas por una sola cara y firmada en Madrid a 10/03/1943, la concesión se ejecutó el 26/03/1943 y su publicación se efectuó el 01/07/1943.

“En la preparación, por el procedimiento de Paul Gelmo, de las sulfanilamidas sustituidas en que el componente amínico unido amídicamente al SO_2 es una amina primaria con el átomo de nitrógeno amínico unido directamente a un carbono que forma parte de un heterociclo pentagonal con dos heteroátomos, de los cuales por lo menos uno de ellos es un átomo de nitrógeno, la reacción transcurre asimismo, como es natural, conforme al esquema de P. Gelmo, y en todos los numerosos casos en que hemos practicado dicho procedimiento hemos conseguido aislar como producto de la reacción el derivado sulfamidado correspondiente...”

Sabiendo, por otra parte, que en este tipo de reacciones, se pueden obtener derivados secundarios tautómeros, de modo que se forman derivados diferentes y en cantidades diversas.

Prosigue el autor anotando que, si se quiere conseguir el derivado sulfamídico en la forma amino-azólica, con exclusión de derivados azolón-imínicos, en estado puro y con buen rendimiento, se hace necesario perfeccionar el método de Gelmo.

Para ello el autor ha ido realizando investigaciones para conseguir un método de obtención del derivado sulfanilamídico de la forma amino-azólica, más concretamente para conseguir el derivado sulfanil-amídico amino-2-tiazol (1,3), con elevada pureza, buen rendimiento industrial y de la forma más ventajosa a la economía nacional.

Según la exposición experimental del procedimiento, se ponen en un recipiente cantidades estequiométricas de óxido de 1,2-dicloroetilo, etilo y sulfocarbamida en medio acuoso y con hielo, para conseguir disolver los componentes y evitar que se sobrepasen los 50°C por el calentamiento que se genera, obtenemos así el clorhidrato de amino-2-tiazol (1,3) con un rendimiento superior al 85%, y ácido clorhídrico libre.

Al clorhidrato de amino-2-tiazol (1,3) obtenido se le va añadiendo hidróxido sódico, hasta neutralidad al tornasol, y hielo para evitar que la temperatura sobrepase los 20°C . Entonces se añade cloruro del ácido-benceno-sulfónico que lleve en ‘para’ un sustituyente fácilmente transformable en amino (según el procedimiento de Gelmo), como el cloruro de para-acetil-amino-benceno-sulfonilo y bajo agitación, simultáneamente, se va agregando gota a gota una solución concentrada de hidróxido sódico, con el objeto de mantener el pH entre 4 y 8 (y más especialmente entre 5 y 6’5), la temperatura debe mantenerse entre 17°C y 38°C y así obtenemos un precipitado que lavamos con agua destilada y que podemos someter a hidrólisis ácida o alcalina para la desacetilación de las acetil-sulfamidas y conseguir el sulfanilamido-2-tiazol (1,3), un producto de una pureza especial y con excelente rendimiento.

Laboratorios Andrómaco S.A.: Raúl Roviralta Astoul

El fundador de los *Laboratorios Andrómaco S.A.*, Raúl Roviralta Astoul, de cuya línea de investigación sobre sulfamidas ya hemos recogido información mencionada anteriormente en este estudio, nos aparece de nuevo, en este caso como solicitante de

una patente de invención, sobre “Un procedimiento para la obtención de 2-(p-aminobenceno sulfonamida) tiazol exenta de sustancias resinosas”²⁶¹.

Gracias al estudio y trabajo de investigación del químico Antonio Sanromá Nicolau, se consigue un procedimiento para la obtención de 2-(p-amino-benceno sulfonamida)-tiazol exenta de sustancias resinosas, esencialmente caracterizado por utilizar en la amidación mezclas de clorhidrato de 2-aminotiazol y bicarbonato alcalino, a fin de dar lugar a la base tiazólica en el momento de la reacción, amidando seguidamente la base tiazólica y un desacetil-sulfanilado ulterior del producto de amidación sin el concurso de base cáustica alguna.

Laboratorios Dr. Andreu

Partiendo de la base de que con el 1-2-dicloroéter por reacción con la sulfourea podemos conseguir la síntesis del sulfatiazol-(2-sulfanil-amido-tiazol), los hermanos José y Juan Andreu Miralles presentaron al registro, el 17 de febrero de 1950, una memoria con el fin de proteger la invención sobre “Un procedimiento para la obtención de 1-2-dicloroéter para su uso en la síntesis del 2-sulfanilamidotiazol o sulfatiazol”²⁶².

“Uno de los compuestos empleados en la síntesis del 2-sulfanilamidotiazol, es el 1-2-dicloroéter, compuesto descrito por Adolf Lieben en 1868. La preparación de este compuesto por cloración del éter según la técnica de dicho autor, presenta serias dificultades y exige determinadas precauciones, ya que la acción del cloro sobre el éter es bastante violenta y se produce una gran elevación de la temperatura, lo cual tiene una enorme importancia en instalaciones grandes, por la gran inflamabilidad del éter y por lo peligrosas que son sus explosiones...”

Citan a continuación otro procedimiento, siguiendo las recomendaciones de Lieben, Wildman y otros autores, recopiladas por Meyer Jacobson, para evitar los peligros descritos. Según este método, se obtiene 1-2-dicloroéter por la acción de una corriente de cloro sobre el éter, el producto obtenido se somete a destilación, el destilado conseguido se vuelve a someter a la acción del cloro, se vuelve a destilar y se repite varias veces estas cloraciones y destilaciones. Dado que este método resulta farragoso y poco ventajoso.

“Este procedimiento usual para la obtención del 1-2-dicloroeter resulta, por lo tanto, muy poco ventajoso teniendo en cuenta la gran proporción de dicho producto necesaria para la preparación del 2-sulfanilamidotiazol...”

Los solicitantes proponen un nuevo método que mejora los anteriores y permite obtener 1-2-dicloroéter de una manera más fácil y cómoda.

²⁶¹ AHOEPM, patente de invención 164.876 a favor de Raúl Roviralta Astoul, el cual presenta una memoria descriptiva en la que se pone de manifiesto que ha sido desarrollada gracias al estudio y trabajos de investigación del químico Antonio Sanromá Nicolau; consta de cuatro hojas firmadas en Madrid a 19/02/1944. La patente fue concedida el 21/02/1944 y consta en la ficha del registro como fecha de publicación el 16/03/1944.

²⁶² AHOEPM, patente de invención 191.882, a favor de José Andreu Miralles y de Juan Andreu Miralles; la memoria consta de seis páginas escritas por una sola cara y firmada en Barcelona el 17/02/1950, la concesión data de 02/03/1950 y la publicación de 16/06/1950.

“El procedimiento objeto de la presente patente suprime todos los inconvenientes citados anteriormente y permite obtener el 1-2-dicloroéter mediante operaciones mucho más sencillas y cómodas, suprimiéndose la repetición de las cloraciones y sin necesidad de efectuar ninguna destilación (...)

El producto así obtenido es el 1-2-dicloroéter técnico, prácticamente libre de homólogos más clorados, con tal de que la cloración se verifique a temperaturas inferiores a 20º...”

Los demandantes exponen en la memoria un procedimiento sencillo y factible para obtener 1-2-dicloroéter, como producto intermedio necesario para la síntesis del sulfatiazol o 2-sulfanilamidotiazol.

“Con el 1-2-dicloroéter obtenido según este procedimiento puede prepararse fácilmente y sin ningún inconveniente, el 2-sulfanilamidotiazol por reacción con la sulfourea...”

Bernardo y Antonio Monasterio Sánchez

En el año 1955, el 17 de febrero, se presenta ante el registro una solicitud de patente de introducción a favor de Bernardo y Antonio Monasterio Sánchez, de nacionalidad española, residentes en Barcelona, Paseo del General Mola 12, por “Un procedimiento de obtención de un compuesto de condensación partiendo de tres moléculas de sulfatiazol y tres de formaldehído”²⁶³.

Los derivados del formo-sulfatiazol o productos de condensación del formol con el sulfatiazol, son demasiado complejos:

“Es sabido que los productos de condensación del formol con el sulfatiazol son demasiado complejos para darles una fórmula definitiva., debido a que no tan solo se provoca la condensación en la posición N₄ y N₁, sino que los productos de condensación más sencillos en cada una de estas posiciones reaccionan nuevamente en ciertas condiciones (...)

Está comprobado que mientras los N₁ sus derivados y sus sales sódicas son poderosos agentes anti-bacterianos, los N₄ derivados tienen una escasa actividad anti-bacteriana...”

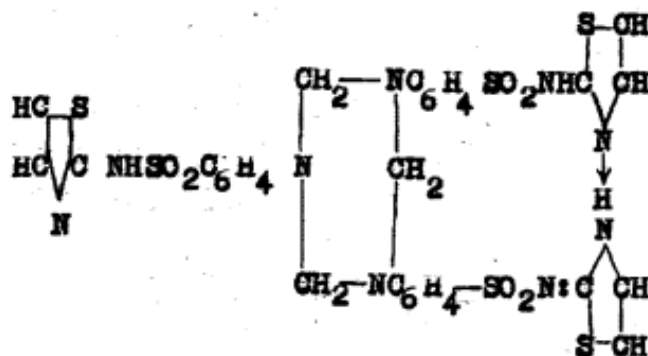
Si bien es verdad que esto demuestra que el formaldehído por sí solo no confiere a los derivados sus propiedades antibacterianas, sí se explicita en la memoria que la concentración efectiva en sangre de la mayor parte de las sulfamidas es del rango de 7 a 10 miligramos por ciento, mientras que en los N-formol derivados, y más concretamente en el derivado sulfatiazólico, es suficiente una concentración de 1 a 2 miligramos por ciento, siendo esto independiente de la dosis y de su forma de administración.

Los autores ponen de manifiesto que los derivados del formo-sulfatiazol, tienen un mecanismo de acción diferente:

²⁶³ AHOEPM, patente de introducción 220.193, a favor de Bernardo Monasterio Sánchez y Antonio Monasterio Sánchez, en la memoria se explicita: “La presente memoria descriptiva consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de noventa y seis líneas, incluidas estas”. La solicitud está firmada en Madrid a 17/02/1955, la patente se autorizó el 29/03/1955 y su publicación data de 01/05/1955.

“Es muy posible que la posición del grupo formaldehído en la molécula, en donde su contenido oscila entre el 11 y el 12% y de esta en los tejidos, juega un papel importante a causa de sus interacciones con los aminoácidos de los tejidos vivos de una parte y por otra, con las endo y exo toxinas de las proteínas bacterianas y el virus...”

Añadiendo que la estructura química que terapéuticamente resulta más activa corresponde a la formada por la condensación de tres moléculas de sulfatiazol con otras tantas de formol según la disposición:



Formil-sulfatiazol

Describen, a continuación, el método para la obtención del formil-sulfatiazol, haciendo reaccionar el sulfatiazol con el formaldehído bajo determinadas condiciones:

“Se dispone en un autoclave de acero inoxidable y capacidad de 100 lts., provisto de agitador, de 25 kg de sulfatiazol, 50 l de agua y 15 l de una solución acuosa de formaldehído preparada al 40%. Se pueden utilizar también formaldehídos o sustancias que desprendan formaldehído. Se cierra el autoclave y se eleva la temperatura hasta conseguir los 80°C. Para mantener la deseada concentración de formaldehído en la solución a dicha temperatura, se eleva la presión hasta cinco atmósferas mediante aire o gas comprimido, con lo cual, la reacción es completa.

El producto obtenido se lava por filtración y se seca dando al final un polvo blanco insípido, insoluble en el agua y los ácidos y soluble en los álcalis, por descomposición, con un punto de fusión con descomposición por encima de los 200° C...”

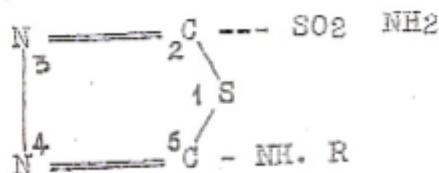
Afirman los autores que las propiedades químicas y terapéuticas del formil-sulfatiazol obtenido son tan interesantes que no se ha dudado en solicitar la introducción de este método:

“Es tan interesante la reacción y técnica del proceso anterior, así como las propiedades químicas y terapéuticas del compuesto formil-sulfotiazol, que no se ha dudado en elaborar este en nuestra patria, pensando en las grandes ventajas que el producto ha de aportar y como consecuencia, da origen a la patente de introducción que se ha desarrollado...”

Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.

Con fecha 3 de junio de 1955 se solicita, para España, una patente de invención a favor de la empresa *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.*, domiciliada en Barcelona, en la avenida de san Antonio María Claret 173, para proteger “Un nuevo procedimiento para la obtención de sulfamidas”²⁶⁴.

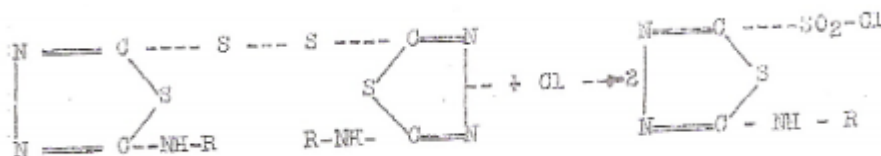
El objeto de esta invención es un procedimiento para la preparación de 1,3,4-tiodiazol-2-sulfamidas, partiendo de un núcleo heterocíclico tiodiazólico del tipo:



Los autores aportan con esta patente una simplificación del método de síntesis, que facilita el acortamiento del procedimiento, ya que se prescinde de productos intermedios:

“La novedad de esta patente de invención es el procedimiento mediante el cual se abrevia dicha síntesis, partiendo del disulfuro del Di-(R-amino-1,3,4-tiodiazol), prescindiendo de la obtención intermedia del 5-R-amino-1,3,4-tiodiazol-tiol y mediante una sola operación de cloración-oxidación con corriente de cloro, logramos directamente el sulfocloruro...”

según la reacción:



El sulfocloruro, por tratamiento con amoníaco acuoso, se transforma en sulfamida. Para una mejor comprensión se describe el método con un ejemplo de obtención de 5-acetil-amino-1,3,4-tiodiazol-2-sulfamida, como puede comprobarse en el expediente:

“Se procede a la preparación del di-(acetil-amino-1,3,4-tiazol)-disulfuro mediante el tratamiento de 100 g. de di-(amino-1,3,4-tiodiazol)-disulfuro, con 2.000 g de ácido glacial y 100 g de anhídrido acético, en un matraz con refrigerante de reflujo y agitador; calienta el reflujo durante 30 minutos, lo enfría y filtra y lava el residuo que, después de cristalizado, funde a 288° C con descomposición (...)

Conseguido el diacetilderivado, se pasa a la obtención del 5-acetil-amino-1,3,4-tiodiazol-2 sulfocloruro, poniendo en un matraz provisto de un potente agitador, 1000 g de di-(5-acetilamino-1,3,4-tiodiazol)-disulfuro, en suspensión con 3000 cm³ de ácido acético al 50% e introduciendo, a través de un capilar, y

²⁶⁴ AHOEPM, patente de invención 222.209, a favor de la empresa *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-terapéuticas S.A.* La memoria descriptiva de esta solicitud de patente de invención consta de cinco hojas foliadas y escritas por una sola cara, está firmada en Madrid a 03/06/1955; fue concedida el 25/10/1955 y publicada el 01/12/1955.

de una manera rápida, una corriente de cloro, a una temperatura entre 6º y 8º C, durante 24 horas, agitando rápida y enérgicamente. Se filtra en Buckner lavando con agua helada y escurriendo al máximo. El producto cristalizado funde a 194ºC, (con descomposición) (...)

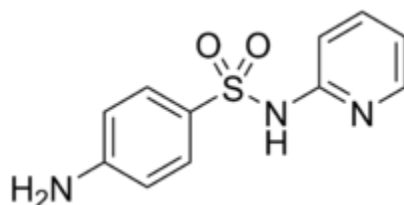
El sulfocloruro obtenido del tratamiento de 1000 g de disulfuro, se añade poco a poco sobre 3.500 g de amoniaco acuoso, agitando y manteniendo la temperatura entre 8-122º C mediante trozos de hielo. A medida que se añade el di sulfuro, éste se disuelve transformándose en sulfonamida. Se filtra la solución, se neutraliza con ácido clorhídrico diluido hasta pH 6.8 (...)

Se separa por filtración la sulfamida que ha precipitado, se escurre y se seca. El producto seco y recrystalizado del agua, 5-acetilamino-1,3,4-tiodiazol-2-sulfonamida, funde a 259ºC (con descomposición)..."

4.1.d. Sulfazinas

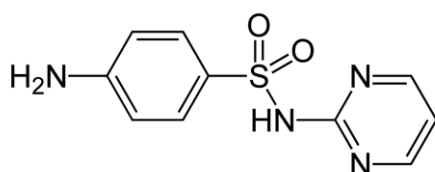
Entre los compuestos sulfaminados de utilización antibacteriana tienen gran interés las sulfazinas, de las que básicamente distinguimos las sulfamonoazinas, como la sulfapiridina, y las sulfadiazinas, como la sulfapirimidina y las benzotiodiazinas.

La sulfapiridina o 2-para-amino-benceno-sulfamida-piridina se obtuvo, en 1937, gracias a los trabajos del equipo de investigadores del laboratorio farmacéutico británico *May & Baker*. En su búsqueda de nuevas formas solubles de las sulfamidas, consiguieron, mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno de la sulfanilamida por un núcleo piridínico, la sulfapiridina, un quimioterápico de marcada actividad frente a distintos tipos de gérmenes.



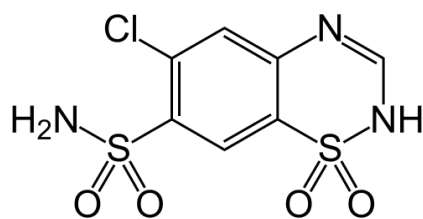
Sulfapiridina

El interés por encontrar derivados sulfamídicos terapéuticamente activos y con baja toxicidad, llevó al equipo liderado por Richard O. Roblin de la *American Cyanamid Company* a sintetizar, en 1940, una sulfadiazina, la 2-sulfanil-amido-pirimidina o sulfapirimidina.

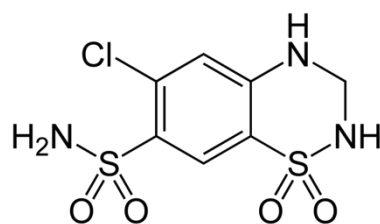


Sulfadiazina o sulfapirimidina

Las benzotiodiazinas son un grupo de diuréticos tiazídicos, derivados diazínicos de las sulfamidas, que tienen una estructura 1,2,4-benzotiodiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido con una sustitución de cloro o trifluorometil en la posición 6 y otros sustituyentes diferentes en la posición 3.



Clorotiazida



Hidroclorotiazida

De este último grupo, las tiazidas, hemos localizado seis patentes²⁶⁵, que estudiaremos más adelante, incluyéndolas en el bloque de los medicamentos antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares. Las otras sulfazinas, las vamos a revisar dentro de este epígrafe de sulfamidas sulfazídicas.

José González Tánago y Álvaro Zugaza Bilbao

Con fecha 25 de marzo de 1941 se presentaron ante el registro cuatro solicitudes de patente de introducción relacionadas con sulfamidas, tres de ellas para la obtención de productos intermedios, previos a la obtención de sulfapiridinas (AHOEPM, patentes 152.273, 152.274 y 152.275) y un cuarto dedicado al procedimiento de obtención de la amino-benzol-4-sulfon-2'amidopiridina (AHOEPM, patente 152.276), todas a favor de José González Tánago y Álvaro Zugaza Bilbao, ambos farmacéuticos militares, residentes en Burgos, en la calle del General Mola 27.

La farmacia militar española, imbuida, como no podía ser de otra forma, del ideario autárquico dominante, procuraba mantener sus niveles de fabricación y procedimientos técnicos actualizados, para ir sustituyendo, de un modo gradual, las patentes extranjeras utilizadas por españolas²⁶⁶. De este modo se solicitaron patentes de introducción sobre procedimientos no inventados por los solicitantes, concedidos en base a que se trataba de métodos realizados con éxito en el extranjero pero que no eran conocidos, ni practicados en España; de acuerdo con esto se solicitaba el privilegio de patente de introducción, de conformidad con lo dispuesto por el Estatuto vigente de la Propiedad Industrial de 26 de julio de 1929; la concesión se otorgaba por un periodo de diez años.

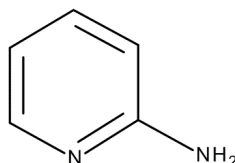
²⁶⁵ Patente 246.745 "Nuevo procedimiento para la preparación de un derivado diacínico", solicitada a favor de la *Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.*; patente 247.751 "Procedimiento de fabricación y obtención de compuestos y derivados de la benzo-tiodiacina-1,1-dióxidos (clorotiazidas)" y patente 249.831 "Procedimiento de la obtención de la di-hidro-cloro-tiacida (6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzo-tiodiacina-1,1-dióxido)", solicitadas ambas por *Ausonia S.A.*; la patente 249.219 "Procedimiento de obtención de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzo-tiadiazina-1,1-dióxido" y la patente 249.220 "Procedimiento de obtención de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzo-tiadiazina-1,1-dióxido", solicitadas por *Hismar [Laboratorio Gayoso]* y la patente 250.498 "Un nuevo procedimiento de obtención del compuesto 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,3,4-benzotiodiazina" reivindicada por *Laboratorio Alter S.A.*

²⁶⁶ ANDRÉS TURRIÓN, María Luisa de. "Medicamentos, análisis e informes técnicos: El Cuerpo Militar de Farmacia en la estructura sanitaria del Ministerio del Ejército (1939-1945)". En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.) *La tutela imperfecta: Biología y Farmacia en la España del primer franquismo*: 101-141. Madrid: CSIC, 2013 (cf. pág. 124).

En la primera de estas cuatro solicitudes presentadas al registro por González del Tánago y Zugaza Bilbao se trata un “Procedimiento para la obtención de la 2-amino-piridina”²⁶⁷, sustancia que, como veremos en las siguientes memorias descriptivas, nos va a servir como producto intermedio necesario para la obtención de sulfapiridinas:

“El procedimiento para la obtención de la 2-amino-piridina, que se describe a continuación se practica en Suiza y Alemania, pero hasta la fecha es completamente desconocido en España, por lo cual se solicita el privilegio de Patente de Introducción, de conformidad con lo que dispone el Estatuto vigente de la Propiedad Industrial de 26 de Julio de 1929 (...)

Se ha observado que la obtención de amino-derivados por reducción del compuesto nitrado correspondiente, no resulta un método de aplicación industrial en el caso de la piridina. La aminación de ésta, se logra con buenos rendimientos, haciendo reaccionar, en ausencia absoluta de humedad, la sodio-amida con la piridina, empleando como diluyente, bien hidrocarburos cíclicos (benzol y sus homólogos), o hidrocarburos saturados de la serie parafínica (...) Destilando fraccionadamente, se separa la 2-amino-piridina...”



2-amino-piridina

000

En la misma fecha presentan otra solicitud de patente de introducción para un “Procedimiento para la obtención de alquil-amidas del ácido piridín-3-carbónico”²⁶⁸ que, a pesar de que ya se había descrito y venía utilizándose en Suiza y Alemania, era desconocido en España.

El método desarrollado en la memoria descriptiva para la preparación de alquil-amidas del ácido piridin-3-carbónico consiste en la condensación del cloruro (o clorhidrato del cloruro) del ácido correspondiente con sales de alquil-amidas, por simple calentamiento de la mezcla de ambos por debajo de 180°C, y dejando en libertad la alquil-amida formada por adición de sosa o de potasa.

000

Como vemos en la memoria previa, se utiliza el cloruro o clorhidrato del cloruro del ácido piridín-3-carbónico para la obtención de la alquil-amida correspondiente. Sobre la obtención de este cloruro del ácido piridín-3-carbónico trata el siguiente procedimiento (expediente 152.275), también presentado por González del Tánago y

²⁶⁷ AHOEPM, patente de introducción 152.273, presentada el 25/03/1941, concedida el 01/07/1942 y publicada el 16/04/1943. La memoria descriptiva consta de cuatro páginas, escritas a máquina por una sola cara; fue firmada en Madrid. Está solicitada a favor de José González Tánago y Álvaro Zugaza Bilbao.

²⁶⁸ AHOEPM, patente de introducción 152.274, y según consta en la memoria: “Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de 4 páginas escritas por una sola cara”, firmada en Madrid, el 25/03/1941, fue concedida el 01/07/1942 y publicada el 16/04/1943. Se solicita a favor de José González Tánago y Álvaro Zugaza Bilbao.

Zugaza Bilbao, con fecha 25 de marzo de 1941, al objeto de obtener los derechos otorgados para la explotación y puesta en marcha en nuestro país del procedimiento protegido por una patente de introducción en España, por un periodo de diez años. La memoria descriptiva de un “Procedimiento para la obtención del cloruro y clorhidrato del cloruro del ácido piridín-3-carbónico”²⁶⁹ explica el método de obtención del clorhidrato del cloruro del ácido piridín-3-carbónico, gracias a la acción del cloruro de tionilo sobre el ácido piridín-3-carbónico o sus sales metálicas, en ausencia absoluta de humedad.

000

Por último, estos dos solicitantes, presentan ante el registro la solicitud de patente de introducción de un “Procedimiento para la obtención de la amino-benzol-4-sulfon-2'-amidopiridina”²⁷⁰.

“El procedimiento que se describe a continuación se practica en Francia, Inglaterra, Estados Unidos y Alemania, pero hasta la fecha es completamente desconocido en España, por lo cual se solicita el privilegio de patente de Introducción, de conformidad con lo que dispone el Estatuto vigente de la Propiedad Industrial de 26 de Julio de 1929 (...)

Se ha comprobado que por la acción de los 1-acil-aminobenzol-4-sulfocloruros sobre la 2-amino-piridina, resulta con liberación de una molécula de ácido clorhídrico, compuestos que presentan la constitución: 1-acil-amino-benzol-4-sulfon-2-amido-piridina, los cuales por saponificación y con ácidos o álcalis, dan lugar a la formación de la sal o el derivado correspondiente al álcali empleado, de los cuales, se libera por neutralización la 1-amino-benzol-4-sulfón-2-amido-piridina...”

Laboratorios Zeltia S.A.

Con fecha 17 de julio de 1941, los laboratorios gallegos *Zeltia* que, como vimos precedentemente, estaban trabajando sobre sulfamidas, presentaron al registro una solicitud de patente de invención bajo el título de “Un procedimiento de condensación de Quinoleína, Isoquinoleína y Piridina, así como sus derivados halogenados, nitrados y aaminados con Para-acetilamino-benceno-sulfonamida”²⁷¹.

Comienza la memoria descriptiva destacando la eficacia terapéutica de los compuestos sulfamídicos y comentando la labor de los investigadores en pos de la

²⁶⁹ AHOEPM, patente de introducción 152.275, a favor de José González Tánago y Álvaro Zugaza Bilbao. Memoria descriptiva cuyo procedimiento se practica en Suiza y Alemania, pero desconocido en España, consta de cuatro hojas firmadas, en Madrid, a 25/03/1941. La patente fue concedida el 01/07/1942 y publicada el 16/04/1943.

²⁷⁰ AHOEPM, patente de introducción 152.276, por diez años de protección en España, a favor de José González Tánago y Álvaro Zugaza Bilbao, residentes en Burgos, calle del General Mola número 27. Memoria de cinco páginas, escritas a máquina por una sola cara, firmada en Madrid a 25/03/1941, concedida el 01/07/1942 y publicada el 16/04/1943.

²⁷¹ AHOEPM, patente de invención 153.781 a favor de la firma *Zeltia S.A.*, ubicada en Porriño (Pontevedra); la memoria descriptiva consta de tres hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, está presentada y firmada en Madrid, a 17/07/1941, fue concedida el 13/10/1942 y publicada el 16/04/1943.

obtención de derivados sulfamídicos, cada vez más activos y menos tóxicos; en este recorrido se presta especial atención a los derivados quinoléicos y piridínicos:

“Desde que en el año 1933 se encontró la eficacia terapéutica de los compuestos sulfamídicos, gran número de investigadores se dedicaron a preparar distintos derivados de la sulfanilamida con el objeto de encontrar compuestos que tuviesen una menor acción toxica que esta y una eficacia igual o aún mayor contra las enfermedades estreptocócicas. Entre los muchos cuerpos ensayados a este fin presentan especial atención los derivados quinoléicos y piridínicos algunos de los cuales se han mostrado extraordinariamente activos contra las infecciones neumocócicas así como, contra los gonococos y meningococos....”

Los autores prosiguen, en el desarrollo de su memoria, reseñando las aplicaciones terapéuticas de este grupo de compuestos:

“La aplicación más extensa y eficaz de este grupo de cuerpos ha sido en el tratamiento quimioterápico de la neumonía. El curso de la neumonía (tanto de la neumonía genuina o lobar como de la neumonía focal o bronconeumonía) es materialmente alterado bajo la acción de dosis suficientes de estos cuerpos. La temperatura cae de ordinario en el término de las cuarenta y ocho horas siendo frecuente su desaparición en las veinticuatro y con ella desaparece la inmensa mayoría de signos tóxicos y el malestar subjetivo, aliviándose por manera extraordinaria el estado del enfermo; por de pronto los signos locales continúan sin modificar (matidez, soplo bronquial, etc.) y solo al cuarto o quinto día de la crisis térmica se dan a conocer los signos de reducción del foco. La acción anti gonocócica de este tipo de sulfonamidas es tan electiva que algunos autores prefieren el uso de esta forma de medicación al de otro tipo de sulfonamidas...”

Finalmente se describe el método desarrollado por *Zeltia* para la obtención de este grupo de derivados de la para-acetil-amino-benceno-sulfonamida:

“Los métodos conocidos de obtención de estos cuerpos se basan en la unión de los derivados quinoleínicos y piridínicos con el cloruro de para-acetamino-benceno-sulfónico, empleando la piridina como disolvente y una mezcla de carbonato potásico y cúprico para que la condensación se efectúe en el grupo sulfonamido final de la molécula ya que sin su presencia la unión se realiza exclusivamente en el grupo amínico. Parece ser que este efecto es debido a que la sal potásica forma un compuesto intermedio que es una sal potásica de la amida (...)

Este procedimiento no resulta practicable industrialmente en nuestro país ya que se carece de piridina que habría necesidad de importar y el precio de la misma imposibilita su aplicación (...)

Nosotros después de varios ensayos, realizados en nuestros laboratorios de investigación, hemos conseguido verificar esta condensación hirviendo durante mucho tiempo, a reflujo, los cuerpos reaccionantes con benzol, agregando además pequeñas cantidades de bicarbonato sódico que inutiliza el acidó clorhídrico que se produce en la reacción (...)

De esta forma se llega a obtener unos complejos bencénicos que por ebullición con agua se desdoblán dándonos el cuerpo de condensación deseado y benceno, muy fácil de separar. Tanto el benceno como el bicarbonato sódico

son cuerpos fáciles de adquirir en España lo cual hace que este método pueda tener una aplicación industrial en nuestro país...”

Manuel Mayol Villanueva

El 19 de enero de 1942, Manuel Mayol Villanueva presentó ante el registro una solicitud para patentar un “Perfeccionamiento en la preparación de sulfazinas”²⁷². La memoria descriptiva comienza comentando el interés terapéutico de las sulfazinas como antibacterianos; continúa haciendo mención al método en el que se basa el procedimiento, que no es otro que el que señaló Paul Gelmo en 1908²⁷³ para la obtención de la sulfanilamida y diversas sulfanilamidas sustituidas, el cual se aplica con carácter general para la obtención de toda clase de sulfanilamidas sustituidas.

Según el método de Gelmo, si se hace reaccionar una base aminada, como el cloruro de un ácido benceno-sulfónico que lleve un sustituyente en 'para' fácilmente transformable en un grupo amino, con la amina primaria o secundaria correspondiente, se obtendrá la sulfonamida deseada.

En opinión del autor, si esta reacción se practica con aminas con un núcleo azínico, como la 2-amino-piridina, se consigue, por supuesto, la sulfamido-azina deseada; pero tanto la pureza del producto conseguido, como el rendimiento del método son muy deficientes; propone un método para obtener 2-sulfanil-amido-piridina más pura y con mayores rendimientos, aptos para usos industriales, frente al conseguido mediante ensayos de laboratorio por Paul Gelmo. Para ello introduce cambios en las condiciones experimentales recomendadas en la literatura, incidiendo en que las materias primas deben usarse en proporciones muy distintas.

El perfeccionamiento en el método que preconiza Mayol Villanueva se basa en la reacción de un exceso de cloruro de ácido benceno-sulfónico que lleve en posición 'para' un sustituyente fácilmente transformable en grupo amino, con la 2-aminopiridina, en medio acuoso y en presencia de un hidróxido alcalino, el cual se va adicionando gradualmente, de modo que se controle el pH, con lo que se evita la formación de productos secundarios, como formas piridonimínicas tautómeras.

El hecho de que se trabaje con un exceso de cloruro de ácido y la adición gradual del hidróxido sódico, hace que el clorhídrico originado en la reacción sea fijado por el álcali, de modo que la aminopiridina, materia prima de mayor precio de coste, reaccione toda en el sentido deseado, sin que se de lugar a la formación del clorhidrato de esta base.

La técnica propuesta por Mayol Villanueva permite la obtención de la sulfamido-piridina a partir de 2-amino-piridina y el cloruro del ácido benceno-sulfónico sustituido, con un rendimiento del 83% y, además, no exige la recuperación de la 2-aminopiridina,

²⁷² AHOEPM, patente de invención 155.831, extendida a favor de Manuel Mayol Villanueva, domiciliado en Barcelona; dicha patente se presentó el 19/01/1942, fue concedida el 25/03/1942 y publicada el 16/04/1943. La memoria, firmada en Barcelona, consta de siete páginas escritas por una sola cara.

²⁷³ GELMO, Paul. “Über Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure”. *Journal für Praktische Chemie*, 2ª serie, 77: 369-382. Weinheim, 1908.

ya que este producto reacciona casi exclusivamente en el sentido deseado, sin que se produzcan compuestos tautómeros secundarios. Consiguiéndose, de este modo, una mayor rentabilidad económica, al lograrse un mayor y mejor aprovechamiento de la 2-amino-piridina, materia prima de elevado precio, que encarecería el procedimiento.

Por último, hace la consideración de que el procedimiento también puede ser aplicado a la reacción entre el cloruro del ácido benceno-sulfónico 'para' sustituido y ciertas aminas no azínicas de elevado coste o de reacción tautómera, como el 2-aminotiazol que, por sus características, "es conveniente hacer reaccionar de una manera integral en el sentido deseado".

000

En fechas posteriores, el 27 de junio de 1958, el mismo autor presentó al registro de la propiedad industrial una solicitud para un certificado de adición sobre el objeto de la patente principal 155.831, bajo el título de "Perfeccionamientos en la preparación de sulfazinas"²⁷⁴. Dichos perfeccionamientos se refieren a un doble proceso de purificación de la sulfazina obtenida.

Ya conocíamos las ventajas del procedimiento principal en la obtención de las sulfazinas: mejores rendimientos industriales y económicos, así como la obtención de productos de elevada pureza. Si bien esto parece ser así, no puede prescindirse del proceso de purificación de las sulfazinas obtenidas, tanto más necesario en el caso de aquellas sulfazinas en las que las aminas azínicas que las producen reaccionan según formas tautómeras.

Según los trabajos del investigador, el presente método trata de un sistema de doble purificación de las sulfazinas obtenidas según la patente principal, con el objeto de conseguir productos de extraordinaria pureza. El autor lo describe de la siguiente manera:

"Hemos encontrado que constituye un excelente procedimiento de purificación de estas sulfazinas, el tratamiento a ebullición con un hidróxido alcalino en solución acuosa relativamente concentrada, especialmente con solución acuosa de hidróxido sódico de una concentración cercana al veinte por ciento; posterior enfriamiento a una temperatura cercana a cero grados centígrados, con lo que cristaliza muy pura la sal sódica de la sulfazina; escurrimiento de la misma; lavado con solución acuosa del hidróxido alcalino a la misma concentración, muy fría; redisolución de la sal sódica de la sulfazina en agua destilada, y precipitación, a partir de esta disolución, de la sulfazina pura por adición de ácido clorhídrico o ácido acético (...)

La reiteración de este proceso de purificación, da por resultado sulfazinas de un grado extraordinario de pureza, con la ventaja, si se ha utilizado en la reacción de condensación con la amina azínica un cloruro de ácidobencenosulfónico que lleve en posición 'para' un grupo acilamino, que puede combinarse, en una sola operación, la hidrólisis alcalina que da por resultado la desacilación del grupo amino con la primera purificación por el

²⁷⁴ AHOEPM, patente 242.910, corresponde a un certificado de adición en el objeto de la patente principal 155.831, a favor de Manuel Mayol Villanueva, de nacionalidad española y residente en la calle Gerona 119, de Barcelona. La memoria descriptiva consta de veintitrés páginas escritas por una sola cara, fue firmada, en Barcelona, el 27/06/1958, se autorizó el 04/09/1958 y se publicó el 01/01/1959.

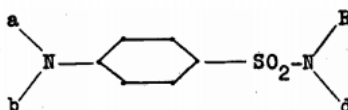
procedimiento que se acaba de describir y constituye el objeto del presente certificado de adición (...) el conjunto de las fases hidrólisis del acilderivado de la sulfazina resultante de la reacción de condensación, y doble purificación de la sulfazina.

Para la segunda purificación, se disuelve la sulfazina en solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico a ebullición; se enfría en la nevera, con lo que cristaliza su sal sódica purísima (...) se redisuelve la sulfazina sódica en agua destilada fría, y se añade a esta disolución ácido acético diluido hasta reacción débilmente ácida, con lo que precipita la sulfazina en alto grado de pureza...”

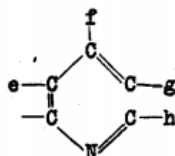
Concluye la memoria con trece ejemplos aclaratorios, en los que se pone de manifiesto la aplicación de las mejoras aportadas con este certificado de adición, y se realiza una descripción pormenorizada de los detalles de su puesta en práctica. Según los ejemplos descritos, los productos obtenidos en cada caso serían: 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-piridina, 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-1,4-diazina, 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-1,3-diazina, 3-(p-amino-benceno-sulfamido)-1,2-diazina, 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-5-cloro-1,3-diazina, 3-(p-amino-benceno-sulfamido)-6-cloro-1,2-diazina, 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-6-metil-piridina, 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-3,6-dimetil-1,4-diazina, 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-4,6-dimetil-1,3-diazina, 1-2-(p-amino-benceno-sulfamido)-4-metoxi-1,3-diazina, 2-metoxi-5-(p-amino-benceno-sulfamido)-1,3-diazina, 3-metoxi-6-(p-amino-benceno-sulfamido)-2-diazina y 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-3-etoxi-piridina; todos de extraordinaria pureza, según el autor de la memoria.

Sociedad General de Farmacia, S.A.

La empresa *Sociedad General de Farmacia S.A.*, ubicada en Esplugas de Llobregat (Barcelona), presentó, con fecha 7 de marzo de 1942, una solicitud de patente de invención por un “Procedimiento de preparación de combinaciones sulfamídicas de aminas piridínicas”²⁷⁵. La patente pretende proteger un procedimiento de preparación de derivados piridínicos del ácido para-amino-benceno-sulfónico, cuya fórmula general responde a la siguiente representación:



donde a, b y d pueden ser átomos de hidrógeno o uno o varios radicales alquílicos, arílicos, acílicos, arilalquílicos, alcoílicos, etc. y R un resto piridínico de fórmula general:



²⁷⁵ AHOEPM, patente de invención 156.279, a favor de la razón social española *Sociedad General de Farmacia S.A.* El procedimiento se describe y reivindica en cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Madrid a 07/03/1942; la patente fue concedida el 26/06/1942 y publicada el 16/04/1943.

donde e, f, g y h pueden ser átomos de hidrógeno o uno o varios radicales de los anteriormente mencionados. Los autores proceden, a continuación, a describir las etapas del procedimiento químico ejecutado para la obtención del derivado piridínico, resaltando que, partiendo de métodos generales de preparación de amidas, ellos aportan como novedoso las condiciones de preparación y ejecución del procedimiento operatorio:

“Estos compuestos pueden prepararse por condensación del cloruro de un ácido benceno sulfónico substituido en posición para por un grupo acilamino, nitro, azo, halógeno u otro que pueda dar lugar al grupo amino, con el 2 amino derivado de cualquiera de los componentes piridínicos mencionados y subsiguiente tratamiento del substituyente en posición para del anillo bencénico para dar origen al grupo amino substituido o nó. Esta condensación, que es una aplicación particular de uno de los métodos generales de preparación de amidas en síntesis orgánica, tiene como característica original, que es lo que se reivindica en esta patente, el procedimiento operatorio y las condiciones de realización práctica del mismo (...)

Se efectúa la condensación en el seno de un disolvente anhidro común a las sustancias reaccionantes y en presencia de una base inorgánica para fijar el hidrácido a medida que este se va formando en la reacción. Los disolventes anhidros que se emplean o pueden emplear en este procedimiento son acetona, éter sulfúrico, acetato de etilo, tricloroetileno, cloroformo y tetracloruro de carbono y las bases inorgánicas son óxidos e hidróxidos alcalinos o alcalino-terreos y sales neutras o ácidas de los mismos metales de ácidos débiles como el carbónico, tartárico, cítrico y oxálico...”

Para mejor comprensión del procedimiento, los autores ilustran el expediente con dos ejemplos explicativos de la manera de llevar a la práctica este procedimiento original para la obtención de para-amino-benceno-sulfamido-piridina, en el caso del primer ejemplo, y de 2-(para-amino-benceno-sulfamido)-4-piridina, en el segundo.

Laboratorios Primma, S.A.

Con fecha 27 de agosto de 1942, la firma *Primma S.A.*, entregó ante el registro una solicitud de patente de introducción sobre un “Procedimiento de obtención de derivados sulfamídicos de aminas heterocíclicas”²⁷⁶. Se trata de un método, ya practicado en el extranjero, para la obtención de una sulfamido-piridina terapéuticamente activa, resultante de la sustitución de un hidrógeno de la función amida de la para-amino-fenil-sulfonamida por un núcleo piridínico. El compuesto así obtenido es el 2-(para-amino-benceno-sulfonamido)-piridina.

Para ello, se hace reaccionar la 2-amino-piridina y el cloruro de para-acetil-amino-benceno-sulfonilo en el seno de un disolvente orgánico anhidro y en presencia de una base mineral, que fija el ácido formado en la reacción. En la realización del

²⁷⁶ AHOEPM, patente de introducción 158.582, sobre un procedimiento puesto ya en práctica en el extranjero, a favor de la empresa *Primma S.A.*, ubicada en la calle Oriol 1 de Esplugas de Llobregat (Barcelona). La memoria consta de cuatro páginas, escritas por una sola cara; está firmada en Barcelona, a 27/08/1942, fue concedida el 23/03/1943 y publicación el 16/04/1943.

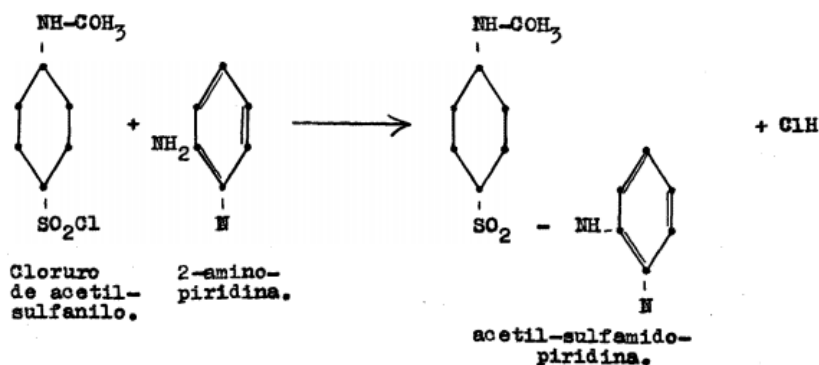
procedimiento, según los solicitantes, puede utilizarse cualquier disolvente orgánico anhidro, que actúe disolviendo los dos componentes que se hacen reaccionar; añaden que se obtienen buenos resultados con el éter sulfúrico, la acetona, el cloroformo, el tetracloruro de carbono y el tricloro-etileno, entre otros.

El producto resultante de esta reacción puede ser utilizado en terapéutica en diferentes formas: bien puede emplearse directamente, después de purificarlo, o también puede transformarse en la sal sódica desacetilada, calentando a ebullición con sosa caústica al 10% y tras una posterior precipitación de la sal sódica por medio de ácido clorhídrico, obtener la 2-(para-amino-benceno-sulfonamido)-piridina, purificándose por recristalización en fase sucesiva.

Laboratorios Dr. Andreu

También los hermanos José y Juan Andreu Miralles, en representación de los *Laboratorios Andreu*, se interesaron por este grupo sulfamídico presentando, en los años 1950 y 1951, sendas solicitudes para obtener la concesión de patentes de invención.

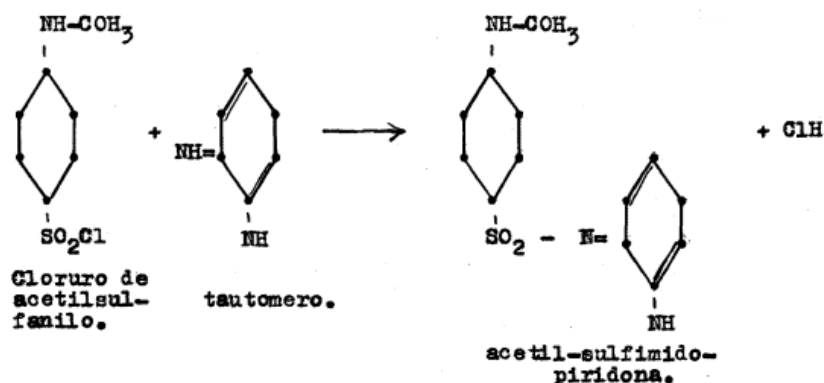
Con fecha 28 de marzo de 1950, presentan solicitud de patente de invención de un "Procedimiento para la recuperación de la 2-aminopiridina de los líquidos residuales de la obtención de la sulfamidopiridina"²⁷⁷. Uno de los procedimientos más empleados para la obtención de sulfapiridina consiste en hacer reaccionar el cloruro de acetil-sulfanilo con la 2-amino-piridina, método basado en la reacción de Hinsberg para la formación de amidas.



Por desacetilación posterior de la acetil-sulfamido-piridina formada, obtenemos la sulfamidopiridina. Esta desacetilación se consigue mediante ebullición con álcalis, es decir mediante hidrólisis alcalina.

Los autores señalan haber comprobado que, en este proceso, la 2-amino-piridina empleada en exceso, reacciona en forma tautómera piridon-imídica con el cloruro de acetil-sulfanilo, originándose acetil-sulfimido-piridona.

²⁷⁷ AHOEPM, patente de invención 192.513, solicitada a favor de José Andreu Miralles y Juan Andreu Miralles, de nacionalidad española, domiciliados en Barcelona, Rambla de Cataluña 66. La memoria consta de cinco páginas y está firmada, en Barcelona, el 28/03/1950; la concesión data del 05/03/1951 y su publicación es del 01/04/1951.



Durante la desacetilación de la acetil-sulfamido-piridina, por medio de la hidrólisis alcalina, se desdobla también la acetil-sulfimido-piridona, quedando libre la amino-piridina que había reaccionado en forma tautómera.

Se entiende, por tanto, que en las aguas residuales de la obtención de la sulfamido-piridina se encuentren cantidades, a veces grandes, de 2-amino-piridina, procedente tanto de la que se haya podido añadir en exceso a la reacción para fijar el ácido clorhídrico, como de la producida por el desdoblamiento de la acetil-sulfimido-piridona formada como se ha indicado anteriormente.

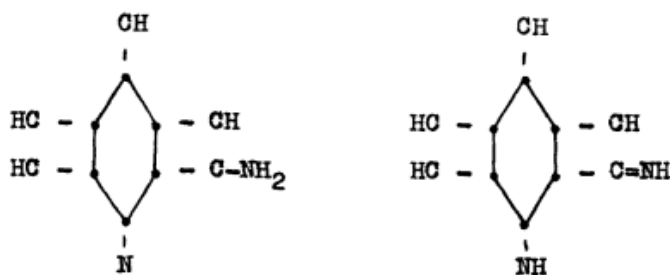
Con esta patente, los autores consiguen la recuperación de esta 2-aminopiridina presente en los líquidos residuales de la obtención de la sulfamido-piridina. El método que proponen consiste en acidular con ácido clorhídrico dichos líquidos residuales, concentrarlos al mínimo volumen por evaporación a sequedad, disolver este concentrado en la mínima cantidad de agua y alcalinizar este concentrado de clorhidrato de amino-piridina para, posteriormente, destilarlo en corriente de vapor que arrastra la 2-amino-piridina pura:

“De esta manera se recupera la totalidad de la 2-aminopiridina contenida en los líquidos residuales de la obtención de la sulfamidopiridina, lo que representa una considerable economía en dicha obtención...”

000

Un año después, el 29 de marzo de 1951, los hermanos Andreu Miralles constan como solicitantes de una nueva patente de invención por “Un procedimiento de obtención de sulfamidopiridina”²⁷⁸. Inician la memoria haciendo referencia al método descrito por Gelmo en 1908 y las limitaciones del mismo ya que, según los autores, no proporciona buenos resultados para la obtención de la 2-sulfanil-amido-piridina, puesto que tanto el grado de pureza del producto obtenido, así como su rendimiento, son muy deficientes. Estas limitaciones vienen dados por el hecho de que la 2-amino-piridina, como sustancia base reaccionante, es capaz de reaccionar en dos formas tautómeras:

²⁷⁸ AHOEPM, patente de invención 197.258, solicitada a favor de los hermanos José y Juan Andreu Miralles. La memoria consta de seis páginas escritas por una sola cara, firmada en Barcelona, a 29/03/1951; la fecha de concesión fue 24/10/1952 y la de su publicación, el 01/12/1952.



Por este motivo, el producto de la reacción va a estar constituido por una mezcla de los compuestos resultantes de la reacción entre el cloruro de para-acetil-amino-benceno-sulfonilo con las dos formas tautómeras de la amino-piridina.

Conociéndose que solamente el derivado acilado 2-para-acetil-amino-benceno-sulfamido-piridina es aprovechable para su transformación en 2-para-amino-benceno-sulfamido-piridina y no lo son los derivados mono- y disulfonados de la forma piridon-imídica, se comprende la notable reducción de los rendimientos de este método. Es por esto que los autores presentan un procedimiento alternativo para la obtención de la sulfamido-piridina que mejora el método clásico, además utiliza reactivos fáciles de adquirir en el comercio.

El método propuesto consiste en la reacción de la 2-aminopiridina con el cloruro de para-acetil-amino-benceno-sulfonilo, en medio acuoso, empleando un exceso de para-acetil-amino-benceno-sulfocloruro y añadiendo simultáneamente un álcali durante la reacción, gradualmente, para mantener el pH del medio entre 7 y 8.

Esta adicción gradual del álcali, mientras se va produciendo la reacción de copulación de la 2-amino-piridina con el cloruro del ácido acetil-sulfanílico, consigue la descomposición de estos compuestos tautómeros indeseables, ya que desvían la reacción y reducen su rendimiento; así conseguimos que se libere la amina heterocíclica en condiciones de ser copulada con nuevo sulfocloruro.

Vemos pues, que el empleo de un exceso de cloruro de ácido acetil-sulfanílico y la adición gradual de álcali, son factores decisivos para lograr un mejor rendimiento.

El álcali va a servir, además, para neutralizar el ácido clorhídrico y el ácido acetil-sulfanílico que se desprenden en la reacción, los cuales podrían fijar, en forma de sales, una parte de la aminopiridina, lo que impediría que ésta pudiera reaccionar correctamente en el sentido deseado para la preparación de la 2-para-amino-benceno-sulfamido-piridina.

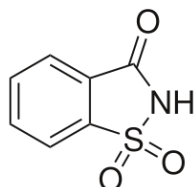
Como álcalis podemos utilizar carbonatos y bicarbonatos alcalinos, reactivos baratos y fáciles de obtener. Además, como la amino-piridina es la materia prima de mayor coste y este procedimiento nos permite su recuperación, conseguiremos una disminución notable del gravamen económico y rentabilizar mucho el procedimiento.

4.1.e. Toluol sulfamidas

En este grupo vamos a revisar aquellas patentes que, de un modo u otro, están relacionadas con la estructura orto-toluol sulfamida, la cual va a ser necesaria para la preparación del ácido orto-sulfamido-benzoico que nos va a producir un producto de interés creciente e interesantes aplicaciones: la sacarina.

Miguel Guila Perelló

Con fecha 2 de abril de 1946, Miguel Guila Perelló, presento solicitud de patente de invención por un “Procedimiento para la obtención industrial de sacarina”²⁷⁹. Partiendo de la reacción del tolueno con clorhidrina sulfúrica, el autor describe el procedimiento, enumerando las operaciones sucesivas, indicando en cada caso las condiciones y precauciones necesarias para conseguir la obtención industrial de sacarina u ortosulfimida benzoica.



Sacarina

“Se hace reaccionar tolueno con clorhídrica sulfúrica en autoclave refrigerado exteriormente; manteniendo la temperatura entre 10°C bajo cero y 3°C sobre cero, obteniéndose una mezcla de orto y para tolueno sulfocloruro (...) se separan los sulfocloruros del resto de líquidos ácidos vertiendo el contenido del autoclave en un recipiente que contiene mezcla refrigerante de hielo y sal, con lo que se consigue una temperatura entre 12° bajo cero y 4° sobre cero...”

Después de separados los líquidos ácidos, se hace un lavado con solución salina helada y tras reposo de ½ a 7 horas, se consigue solidificar el derivado ‘para’, el cual es separado del ‘orto’ por centrifugación.

Atacamos, a continuación, el orto-tolueno-sulfocloruro con amoníaco o cloruro amónico, a temperatura entre 10° C y 30° C, así obtenemos la ‘orto’ y ‘para’ tolueno-sulfamida, las cuales separamos por filtración y posterior precipitación y recristalización. El siguiente paso sería la oxidación de la ortotolueno-sulfamida mediante permanganato potásico para obtener el ácido orto-sulfamido-benzoico:

“...se oxida la ortotolueno sulfamida mediante permanganato potásico para obtener el ácido ortosulfamidobenzoico, junto con ortotolueno sulfimida al reaccionar luego con el ácido clorhídrico; siendo la solución de permanganato saturada y a una temperatura de 20° a 30°; al final de la operación se filtra para separar el bióxido de manganeso formado y se añade ácido clorhídrico 1:1 hasta que acuse un pH de 5 a 8...”

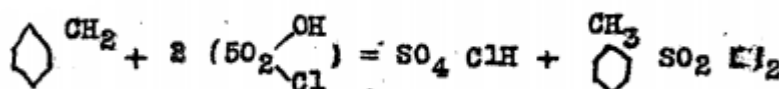
Por último, por evaporación, se reduce el volumen del líquido obtenido y, por enfriamiento posterior, conseguimos cristalizar la ortotolueno sulfimida, que

²⁷⁹ AHOEPM, patente de invención 173.226, a favor de Miguel Guila Perelló, de nacionalidad española, residente en Tarrasa (Barcelona), calle Torrente número 8. Consta la memoria descriptiva de cinco hojas mecanografiadas, escritas por una sola cara; está firmada en Barcelona a 02/04/1946, su concesión se produjo el 15/04/1946 y su publicación el 16/05/1946.

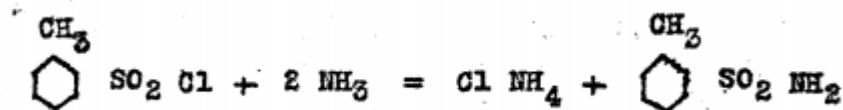
recristalizada en acetona; a continuación es tratada con sosa caústica o carbonato sódico, lo que nos permite obtener sacarina comercial.

Coloma Giralt Domenech

Un “Nuevo procedimiento para la fabricación de la orto-toluol-sulfamida pura, necesaria en la obtención del ácido ortosulfimido-benzoico”²⁸⁰, fue presentado, para su protección, ante el registro, por Coloma Giralt Domenech. El procedimiento que se pretende proteger se refiere a la fabricación de un producto necesario para la fabricación de la sacarina u ácido ortosulfimido-benzoico; se trata de un método para la producción de orto-toluol-sulfamida, que proporciona un mejor rendimiento y mayor pureza de la sacarina obtenida. Se parte de la reacción del tolueno con la clorhidrina sulfúrica:



Separado el ortotolueno-sulfo-cloruro de la primera reacción se pasa a la transformación amídica del mismo, por tratamiento con amoníaco, según la siguiente ecuación química:



Dado que en el proceso de fabricación se arrastran, desde la primera reacción, isómeros e impurezas, se hace necesario purificar la sulfamida antes del tratamiento definitivo de su reacción de oxidación y obtención benzoada del producto.

El procedimiento que la autora preconiza, consiste esencialmente en que la sulfamida del orto-tolueno se disuelve al agua amoniacal en caliente y se filtra el líquido obtenido. Después se enfría la disolución y se neutraliza por medio del ácido clorhídrico o sulfúrico, con lo que la sulfamida tratada precipitará en estado de su total pureza, consiguiéndose de este modo un mejor rendimiento industrial en la pureza de la sacarina obtenida.

Julio Gómez D'Calderón y Fernando de Pedro Julve

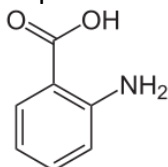
En diciembre de 1947, Julio Gómez D'Calderón y Fernando de Pedro Julve, ambos de nacionalidad española y residentes en Barcelona, presentaron, para ser protegido ante el registro, “Un nuevo procedimiento de obtención de orto-sulfimidabenzóica de gran rendimiento”²⁸¹. Proponen los autores un método alternativo

²⁸⁰ AHOEPM, patente de invención 179.972, por veinte años, a favor de Coloma Giralt Domenech, de nacionalidad española, residente en Badalona (Barcelona). La memoria descriptiva consta de tres hojas mecanografiadas, numeradas y foliadas por una sola cara. Se firmó en Madrid el 02/10/1947, se concedió el 03/10/1947 y fue publicada el 16/11/1947.

²⁸¹ AHOEPM, patente de invención 180.769 presentada ante el registro el 03/12/1947, por Julio Gómez Calderón y Fernando de Pedro Julve; fue concedida el 04/12/1947 y publicada el 16/01/1948.

al clásico procedimiento de Fahlberg para la obtención de la orto-sulfimida-benzoica, consiguiéndose la ciclación de la imida del ácido o-sulfamido-benzoico con mejores rendimientos.

El método sugerido parte del ácido antranílico, ácido o-amino-benzoico, que es un compuesto que se encontraba fácilmente en el mercado nacional, ya que se puede obtener de la ftalimida con lejía de hipoclorito, éste presenta, entre sus propiedades, un sabor dulce que hizo pensar, a la vista de su fórmula estructural, que podría servir de punto de partida para la obtención de la o-sulfimida-benzoica.



Ácido antranílico, ácido o-amino-benzóico

Por partirse de un derivado del benzeno, ácido antranílico, que tiene ya sus dos sustituyentes en posición 'orto', no es posible la existencia del derivado 'para', siempre presente en cantidad variable en la orto-sulfimida-benzoica obtenida por el procedimiento de Fahlberg. Esto se traduce en una calidad de orto-sulfimida-benzoica que podemos calificar de 'químicamente pura'.

Debido a la presencia, en la molécula del ácido antranílico, del grupo carboxilo (COOH) no hay que efectuar durante el proceso ninguna oxidación, lo cual evita el uso del permanganato potásico, materia prima de por sí escasa y de precio elevado. Se prescinde, en este procedimiento, del empleo del tolueno, por lo que no se grava el uso que de dicho hidrocarburo se hacía en las fábricas de explosivos. El rendimiento en orto-sulfimida-benzoica llega al 50-60% calculado sobre la primera materia más cara, el ácido antranílico, siendo su coste más bajo, según se puede apreciar en la práctica, del resultante de seguir los métodos usuales.

Rogelio Boix Güell

En enero de 1948, Rogelio Boix Güell presentó a registro una patente de invención para proteger "Un nuevo procedimiento para la obtención de sulfimida benzoica"²⁸². En su intento de solventar los problemas del método clásico de Heyden, para la obtención de la sulfimida benzoica (sacarina), el autor presenta un camino alternativo.

Para la obtención de la sulfimida benzoica por el aludido método de Heyden, se precisa una instalación de maquinaria costosa esto, añadido a la peligrosidad del procedimiento, por el uso de productos cáusticos y corrosivos e incluso con riesgo de

Consta la memoria descriptiva de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, con un total de doscientas cuarenta y una líneas; está firmada en Madrid.

²⁸² AHOEPM, patente de invención 182.320, a favor de Rogelio Boix Güell, domiciliado en la calle Barcelona, número 86, 3º de Manresa (Barcelona). La memoria descriptiva está compuesta por once páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; está firmada en Barcelona a 29/01/1948, la patente se concedió el 13/02/1948 y su publicación data del 01/04/1948.

explosión en el momento de ser atacado el toluol por el ácido cloro-sulfónico²⁸³, y al ambiente de trabajo insalubre, antihigiénico, penetrante, pegajoso e insoportable del olor característico del toluol-sulfocloruro, hicieron plantearse al autor la necesidad de solventar estos problemas, presentando un procedimiento con el que evitar los inconvenientes expuestos y que, además de estar exento de peligros, utilizara una materia prima abundante²⁸⁴, no necesitara maquinaria especial y costosa e incluso consiguiese, a juicio del autor, un método mucho más rápido²⁸⁵ para la obtención de la citada sulfimida benzoica.

El nuevo procedimiento se basa en la capacidad de transformación de las aminas bencénicas (orto-toluidina, ácido antranílico y derivados) en ácidos sulfínicos, los cuales, por reacción con halógenos o agentes halogenantes (haluros de fósforo, hipocloritos, hipobromitos, cloruro de tionilo), van a originar los correspondientes sulfohalógenos bencénicos, que tratados con amoniaco o carbonato amónico, nos van a proporcionar las sulfonamidas.

En resumen, el ácido sulfínico libre o sus sales alcalinas se someten a la acción de un halógeno o agente halogenante, por ejemplo el cloro, bromo, pentacloruro de fósforo o cualquier otro, en determinadas condiciones de tiempo y temperatura, para obtener el sulfocloruro o sulfobromuro que, a su vez, se transforma en la sulfimida benzoica (sacarina), por amidación con amoniaco o carbonato amónico.

El inventor también plantea la posibilidad de conseguir sulfimida benzoica (sacarina), en una sola operación, disolviendo los ácidos sulfanílicos en amoniaco y haciendo entonces actuar el halógeno o agentes halogenantes sobre la mezcla. Asimismo, sugiere el uso de hidroxilamina en lugar de amoniaco para prescindir de la fase de sulfohalogenuro, obteniéndose la sulfimida benzoica directamente de los ácidos sulfínicos.

La memoria descriptiva finaliza con unos ejemplos ilustrativos, en los que pormenoriza los métodos para la obtención de la sulfimida benzoica a partir de distintas materias primas, tales como orto-toluidina, éster metílico del ácido aminobenzoico y ácido antranílico o ácido orto-aminobenzoico.

Vicente Conesa Andreu

A principios de 1950, Vicente Conesa Andreu entregó al registro una memoria para proteger “Un procedimiento de obtención de una sustancia edulcorante de

²⁸³ Estos productos básicos utilizados en el método de Heyden, toluol y anhídrido sulfúrico (del que deriva el ácido clorosulfónico), competían también con el procedimiento para la obtención de explosivos por parte del Ejército, que los requería en una cuantía considerable.

²⁸⁴ Materia prima como el ácido antranílico, el cual podía obtenerse, a precios asequibles, vía naftalina a anhídrido ftálico y a ácido antranílico.

²⁸⁵ Según el autor, para la obtención de 1 kg de sacarina por su método, se requiere un tiempo veinte veces menor que el utilizado por el clásico de Heyden.

aplicación a usos terapéuticos, dietéticos e industriales”²⁸⁶, que, en su esencia, consiste en obtener la sal amónica de la sulfimida-orto-benzoica.

Desde que Hensen y Fahlberg obtuvieron la sulfimida-orto-benzoica y este último la preparó en gran escala partiendo de los productos de destilación de la brea de hulla, no solo se fueron perfeccionando los métodos industriales de obtención, sino que también, a partir de ella, se obtuvieron una serie de nuevos derivados dotados de un poder edulcorante superior. El solicitante describe un procedimiento con el cual consigue, a su juicio, un compuesto con un poder edulcorante 700 veces superior al del azúcar de caña y que, además, es soluble en agua y en alcohol.

El procedimiento parte de la brea de hulla, la cual, al ser tratada con ácido sulfúrico de Nordhausen, nos proporciona los ácidos ‘orto’ y ‘para’ sulfónicos de composición $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}$.

Para obviar la posterior separación de los compuestos ‘orto’ y ‘para’ con el uso del tricloruro de fósforo, el autor prefiere proceder a la oxidación previa del grupo metílico de los compuestos toluénicos contenidos en las breas, por cualquiera de los procedimientos clásicos; así consigue un carboxilo antes de la introducción del grupo sulfo, evitando, de esta manera, la formación y posterior separación del cloruro para-toluolsulfónico. En esta etapa, pasa una corriente de gas amoniaco seco en aparato cerrado, para obtener la amida $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$, la cual, por oxidación subsiguiente en presencia de lejía de potasa y en caliente, nos permite obtener la sal potásica del ácido orto-sulfamin-benzoico.

Esta sal potásica, tratada con ácido clorhídrico en agitación y en frío, forma el ácido libre $\text{COOH-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$, el cual, tras reposo de una a dos semanas en sitio fresco, se transforma espontáneamente en sulfimida-orto-benzoica.

La sulfimida-orto-benzoica obtenida se pone en suspensión en agua fría y en aparato cerrado y se somete, bajo determinadas condiciones de presión, temperatura, agitación-reposo y tiempo, a la acción del amoniaco, hasta conseguir la saturación de la solución acuosa. Conseguiremos de este modo la sal amónica de la sulfimida-orto-benzoica en forma de cristales blancos, solubles en agua y en alcoholes etílico y metílico.

Laboratorios Morató, S.L.

Al objeto de conseguir los derechos de explotación exclusiva en España y sus dependencias, los *Laboratorios Morató S.L.*²⁸⁷, presentaron ante el registro una solicitud

²⁸⁶ AHOEPM, patente de invención 191.199, presentada el 13/01/1950, a favor de Vicente Conesa Andreu, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Dos de Mayo nº 496 bis. Está firmada en Madrid el 13/01/1950. En la ficha del archivo, consta como fecha de concesión el 14/01/1950 y la de su publicación el 01/03/1950.

²⁸⁷ Según consta en el expediente, los *Laboratorios Morató S.L.* estaban ubicados en Barcelona, calle Padre Claret 51-53 (AHOEPM, patente 197.511).

de patente de introducción por “Un procedimiento de obtención de ácido ciclohexil-sulfámico y de sus correspondientes sales para su utilización como edulcorantes”²⁸⁸.

En la memoria descriptiva, el autor va desarrollando y describiendo los pasos necesarios para la obtención del ácido ciclohexil-sulfamídico y de sus correspondientes sales, para su utilización como edulcorante:

“Conociéndose el poder edulcorante de las sales del ácido ciclohexilsulfámico, cuyo sabor es mucho más dulce que el del azúcar, sin dejar sabor amargo, ni metálico como otros edulcorantes de síntesis. El solicitante expone un método de obtención partiendo de la ciclohexilamina obtenida por cualquiera de los procedimientos conocidos (...)

La ciclohexilamina se sulfona con ácido clorosulfónico o alguna de sus sales, o con anhídrido sulfúrico. La sulfonación se realiza disolviendo la ciclohexilamina en un disolvente orgánico adecuado como el cloroformo (si la sulfonación se realizara con anhídrido sulfúrico, se usaría piridina o dioxano como disolventes) (...)

Luego se separa el disolvente por evaporación y el residuo se trata con solución acuosa de un hidróxido o carbonato alcalino o alcalino-terreo (...)

Para obtener la sal correspondiente del ácido ciclohexilsulfámico, se separa la amina por evaporación (preferentemente al vacío) y se deja cristalizar el líquido acuoso (...)

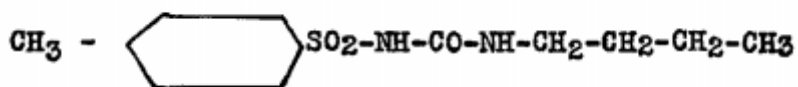
Para separar el cloruro sódico que se forma cuando se utiliza hidróxido, carbonato o bicarbonato sódico, se trata la solución con alcohol y luego se filtra y concentra (...)

Finalmente, el producto se recrystaliza con agua y en esta forma queda cerrado el proceso y se da por terminada la fabricación del producto, con las propiedades edulcorantes perseguidas...”

Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas, S.A.

Será ya en el año 1957, cuando la *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.*, presente una memoria descriptiva para proteger, por veinte años, “Un procedimiento para la preparación de un producto sulfamídico”²⁸⁹. Los autores describen en la memoria el procedimiento de obtención de este compuesto toluen-sulfamídico, explicando los pasos seguidos detalladamente:

‘La presente Patente de Invención, se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto sulfamídico de la siguiente fórmula:



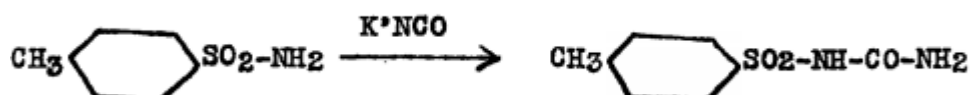
²⁸⁸ AHOEPM, patente de introducción 197.511, a favor de la firma *Laboratorios Morató S.L.* La memoria descriptiva consta de cinco páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Madrid a 21-IV-1951, concedida el 10-XI-1951 y publicada el 16-XII-1951.

²⁸⁹ AHOEPM, patente de invención 236.417, presentada a favor de la *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.*, ubicada en Barcelona, en la avenida san Antonio María Claret 173. La memoria, que consta de cinco hojas, está firmada en Madrid, a 08/07/1957; se concedió el 30/09/1957 y fue publicada el primer día del año siguiente, el 01/01/1958.

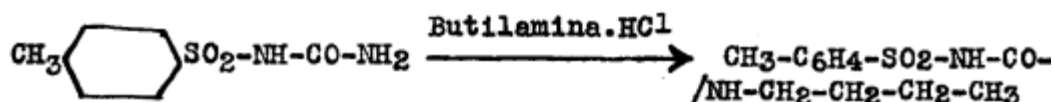
o sea el 1-para-metilbencen- sulfonil-3n-butilurea, o paratoluen sulfonil-3n butilurea (...)

Los procedimientos que conducen a la realización del citado cuerpo toluensulfamídico, pueden ser varios; pero consideramos que el del objeto de esta Patente, es el que reúne las mejores ventajas en rendimiento, así como en la obtención industrial, por utilizar sistemas y productos de posible alcance en nuestro país (...)

Nuestro procedimiento consiste en partir de la para-toluensulfonamida, producto industrial de fabricación nacional y materia prima en la fabricación de la sacarina, transformándola en un primer tiempo en para-toluensulfonurea:



y, sucesivamente condensando esta para-toluensulfamida con el clorhidrato de n-butilamina, se obtiene la para-toluensulfonil-3n-butilurea:



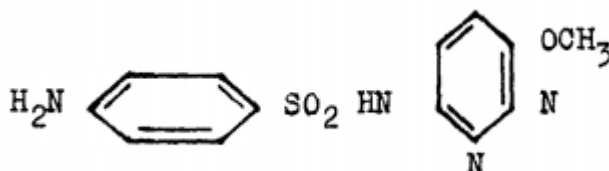
Esta condensación puede hacerse tanto en presencia de un disolvente anhidro y calentando a reflujo, a presión normal o bien en autoclave, así como por fusión directa de ambos productos a una temperatura adecuada..."

4.1.f. Sulfamido-metoxi-piridacinas

José María Calzada Badía

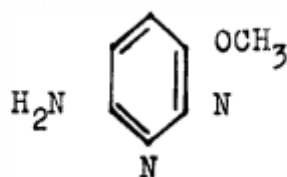
Con fecha 30 de agosto de 1958, se presentó ante el registro una solicitud para obtener los derechos sobre una patente de invención por veinte años, a favor del farmacéutico José María Calzada Badía, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Balmes, 16.

La memoria descriptiva, presentada bajo el título de "Un nuevo procedimiento para preparar la sulfometoxipiridacina"²⁹⁰, plantea un método novedoso, más simplificado y con mayores rendimientos para la obtención de la 3-sulfanilamida-6-metoxipiridacina de fórmula:

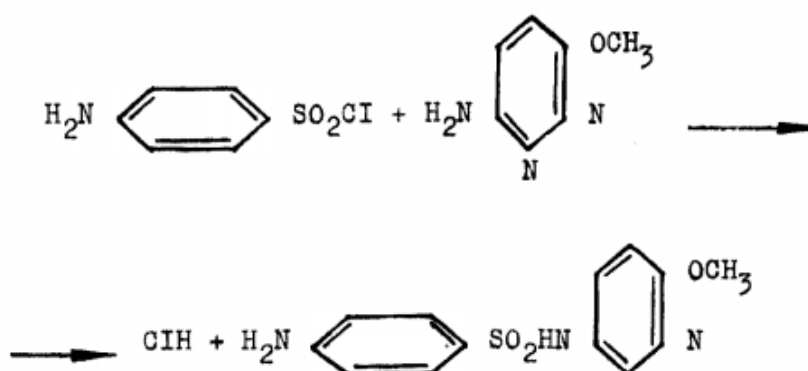


²⁹⁰ AHOEPM, patente de invención 244.111, a favor de José María Calzada Badía. La memoria consta de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Barcelona a 30/08/1958, fue concedida el 20/09/1958 y se hizo pública el 16/01/1959.

Para ello partimos de la 3,6 dibromo piridacina, y por reacción simultánea y en una sola fase, con amoníaco y metanolato sódico, en medio de metanol, a determinadas condiciones de presión, temperatura y tiempo²⁹¹, conseguimos la 3-amino-6-metoxipiridacina, cuya fórmula es:



Haciendo reaccionar esta 3-amino-6-metoxipiridacina obtenida, con el cloruro del ácido para, amino-benceno-sulfónico, nos va a permitir obtener la sulfametoxipiridacina según la siguiente ecuación:



De modo ilustrativo y con el fin de clarificar el método expuesto, el autor detalla con un ejemplo, la realización práctica del procedimiento desarrollado, explicando los pasos sucesivos, de un modo pormenorizado, informando de pesos y volúmenes de los productos reaccionantes, control de temperaturas, presiones y tiempos; así como de aparataje y trucos metodológicos.

“...238 grs. (1M) de 3,6 dibromopiridacina (...) 83 grs. de amoníaco acuoso (...) 54 grs. (1M) de metanolato sódico (...) y 300 cm³ de metanol, se calientan en un autoclave (...)

Durante las investigaciones se ha observado que era peor neutralizar el BrH formado, adicionando CO₃Na₂, CO₃Ca o CO₃HNa, pues el BrH se solubiliza mucho mejor que el CO₂ que se desprende del carbonato como neutralizante de la acidez, mejorando por tanto y con relación a éste último las condiciones de la reacción (...)

Una vez terminada la reacción se vierte el contenido del autoclave sobre agua acidulada con ácido acético. Se extrae con éter la 3-6 dibromo piridacina no reaccionada que puede volver a ser utilizada en una nueva operación mediante tratamiento con carbón decolorante, filtración y evaporación del éter. La fase acuosa se hierve para expulsar el metanol y se trata directamente con un ligero exceso, 200 grs. de cloruro del ácido para-amino-benceno-sulfónico calentando

²⁹¹ Una temperatura de 125° - 175° C y una presión de 2'5 a 5 atmósferas, durante un tiempo de 3 a 4 horas.

suave y gradualmente hasta llegar a 70º, controlando la reacción por el desprendimiento de ClH (...)

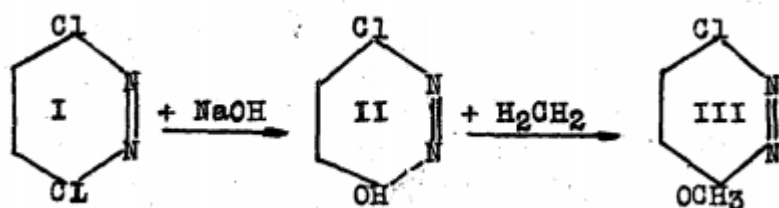
Una vez desprendida la cantidad teórica de ClH y cuando se observa que cesa la reacción (lo que suele tardar unas 2 1/2 a 3 horas), se deja enfriar, cristalizando la 3-sulfanilamido-6-metoxipiridacina que se filtra y se puede cristalizar para la purificación con agua...”

Laboratorios Robert: José Robert Mestre

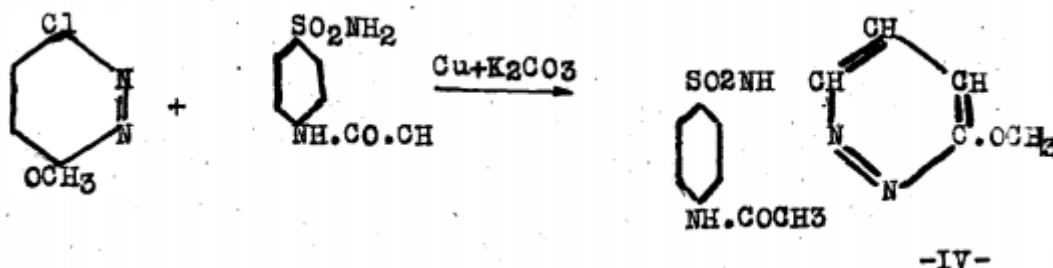
José Robert Mestre, posiblemente en representación de los *Laboratorios Robert*, presentó al registro de patentes un expediente para proteger, por veinte años, “Un procedimiento para la fabricación de nuevas sulfonamidas”²⁹².

En concreto, el procedimiento descrito se refiere a la obtención, con buen rendimiento, de la 3-sulfonamida-6-metoxi-piridazina, a partir de la 3,6-dihidroxipiridazina y de la para-acetil-amino-bencen-sulfonamida.

Partiendo de la 3,6-dihidroxipiridazina, obtenida por métodos ya conocidos²⁹³, se transforma en el correspondiente dicloroderivado, siguiendo métodos también conocidos en la literatura²⁹⁴, por reacción con NaOH en presencia de un exceso de oxiclورو de fósforo, siguiendo el siguiente esquema:



Una vez obtenida la 6-cloro-3-metoxipiridazina (III), la transformamos en para-acetilamino-3-bencensulfonamido-metoxipiridazina (IV), según la reacción:



Finalmente, el producto resultante es hidrolizado mediante una solución de NaOH durante un periodo de cuatro horas y, tras una ligera acidificación posterior,

²⁹² AHOEPM, patente de invención 246.128, a favor de José Robert Mestre, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle de Valencia 314. La memoria descriptiva está formada por cinco hojas foliadas y escritas por una sola cara. En la firma consta: “Barcelona para Madrid, a 22 de Diciembre de mil novecientos cincuenta y ocho”, la patente fue concedida el 30/12/1958 y publicada el 16/03/1959.

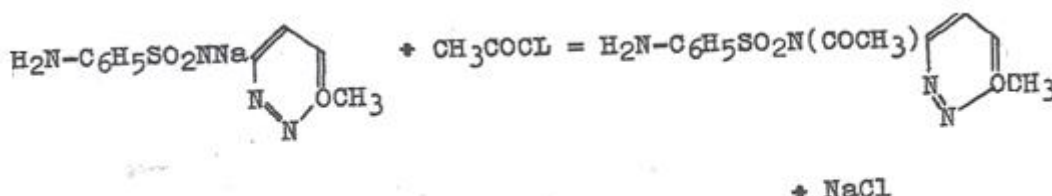
²⁹³ Método de Curtius y Foesterling para la preparación de 3,6-dihidroxipiridazina.

²⁹⁴ Método de Mizzoni y Sperri, para transformar la 3,6-dihidroxipiridazina, en el correspondiente dicloroderivado.

obtenemos la 3-sulfanilamida-6-metoxi-piridazina. Para finalizar, el autor describe tres ejemplos de ejecución práctica del procedimiento.

El mismo autor presentó en julio de 1959, otra solicitud de patente de invención por “Un procedimiento para la fabricación de un nuevo derivado sulfamídico”²⁹⁵.

El objeto de esta patente es la obtención de la 3-(N-l-acetilsulfanilamido)-6-metoxipiridazina, nuevo derivado sulfamídico conseguido por acetilación de la 3-sulfanilamido-6-metoxipiridazina, según el siguiente esquema:



Para la obtención práctica de este derivado, esto es, para conseguir la transformación de la 3-sulfanil-6-metoxi-piridazina en el correspondiente derivado acetilado, utiliza un paso intermedio, a través de la sal sódica de la 3-sulfanilamido-6-metoxipiridazina, esta sal es tratada con cloruro de acetilo, operando en presencia de un disolvente anhidro e inerte según el esquema precedente, nos permite obtener el nuevo derivado sulfamídico: 3-(N-l-acetilsulfanilamido)-6-metoxipiridazina. Según el autor:

“Consiste la invención en preparar previamente el derivado sódico de la 3-sulfanil-6-metoxi-piridazina, para lo cual se suspenden 266 grs. de dicho producto, en 5 litros, aproximadamente, de alcohol anhidro, añadiéndose a la temperatura de 70° C una solución de alcoholato sódico obtenida previamente disolviendo 23 grs. de sodio metálico, en 500 cm³, aproximadamente, de alcohol. Al añadir el alcoholato a la suspensión en alcohol de la sulfamida, esta pasa transitoriamente en disolución, cristalizando a los pocos instantes el derivado sódico con rendimiento cuantitativo. El derivado sódico es separado del alcohol, lavado con el mismo disolvente y cuidadosamente desecado a baja temperatura (...)

El producto resultante (...) sirve perfectamente para su empleo como producto farmacéutico...”

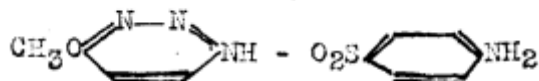
Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas, S.A.

A comienzos de 1959, el 24 de enero, la firma *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas, S.A.*, domiciliada, en esta fecha, en la Avenida San Antonio María Claret 173 de Barcelona, presenta al registro una solicitud de patente de

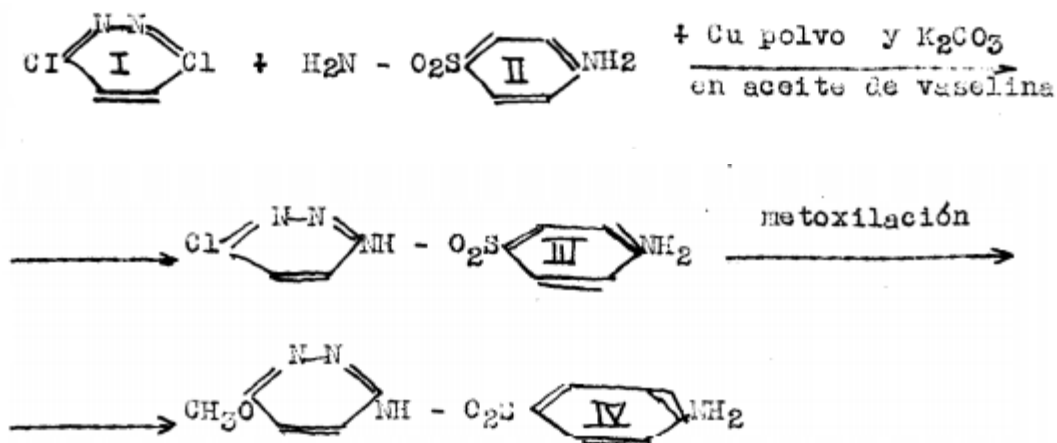
²⁹⁵ AHOEPM, patente de invención 250.598, por veinte años, a favor de José Robert Mestre, domiciliado en la calle Valencia 314, de Barcelona. La memoria descriptiva está compuesta por cuatro hojas foliadas y escritas por una sola cara, dicha solicitud está firmada en Madrid a 06/07/1959, la fecha de concesión de la patente es de 22/09/1959 y su publicación se efectuó el 16/11/1959.

invención, por veinte años, sobre “Un perfeccionamiento en el procedimiento de preparación de una sulfamida”²⁹⁶.

El objeto de esta patente de invención es la obtención de la sulfamido-metoxipiridazina, compuesto sulfamídico con la siguiente estructura:



Para conseguir el cual, el autor procede según la siguiente serie de reacciones:



El momento esencial de este procedimiento, y en el cual se fundamenta la entidad de esta patente, está en la primera reacción que utiliza para conseguir la cloro-sulfamido-piridazina (III), gracias, según el autor, a un práctico y nuevo perfeccionamiento con el que consigue un buen rendimiento; y que consiste en calentar a 200° la 3,6-dicloropiridazina (I) con la para-aminobencen-sulfamida (II), en presencia de carbonato potásico, utilizando como catalizador polvo de cobre y empleando como vehículo de la reacción aceite de vaselina.

La segunda parte de la reacción, o sea la metoxilación de la cloro-sulfamido-piridazina, obtenida en la primera reacción, se consigue por los procedimientos clásicos de la química general, ya conocidos.

El autor hace constar en la memoria que la dicloropiridazina, producto de partida de esta cadena de reacciones utilizadas para la obtención de la sulfamido-metoxipiridazina buscada, se obtendría también a base de procedimientos químicos ya descritos por T. Curtius y H.A. Foersterling: mediante condensación del anhídrido maléico con la hidracina, la 3,6-dioxopiridazina y por posterior cloración de ésta, con agentes halogenantes, obtendríamos la dicloro-piridazina, la cual será utilizada por los autores, tal y como hemos visto, como punto de partida para la obtención de la sulfamido-metoxi-piridazina.

²⁹⁶ AHOEPM, patente de invención 246.746, a favor de la firma *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas, S.A.*, la memoria está compuesta por cuatro hojas foliadas y escritas por una sola cara; está firmada en Madrid a 24/01/1959, la patente fue autorizada el 10/02/1959 y se publicó el 16/05/1959.

4.1.g. Amino-sulfon-guanidinas

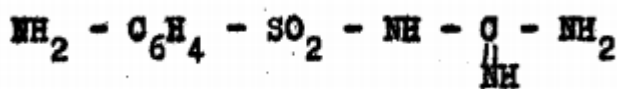
Instituto Llorente: Jacinto Megías Fernández

Dentro de la línea investigadora de los *Laboratorios Llorente*, su director, Jacinto Megías Fernández, también se interesó por las sulfamidas, presentando, el 16 de junio de 1942, una solicitud de patente de invención sobre derivados guanídicos de las sulfamidas, bajo el título de “Un procedimiento para la preparación de la paraminosulfonguanidina”²⁹⁷. En esta patente, escrita en tercera persona, se hace una introducción ensalzando la figura del autor, sobre el cual se utilizan expresiones como: “... inventor conocido por el público español y extranjero por su benemérita labor investigadora (...) renombrado laboratorio (...) autor capaz de solucionar interesantísimos problemas que la medicina plantea...”, encuadrando el procedimiento presentado junto al de otras eminencias químicas.

Continúa la exposición describiendo el interés terapéutico de la sulfonil-guanidina, como medicamento de gran utilidad en el tratamiento de las infecciones bacterianas localizadas en el intestino, ya que gracias a la propiedad de ser poco soluble en agua, es difícilmente absorbible a través del intestino, y permanece activa e inalterable de modo prolongado en luz intestinal. Prosigue con una descripción sintética del método seguido para la obtención de la paramino-sulfon-guanidina; para ello parte del cloruro de paracetamido-benceno-sulfonilo que, tratado con carbonato de guanidina en medio acuoso o etéreo, o bien con nitrato de guanidina en medio alcalino, nos permite obtener acetyl-amino-benceno-sulfonil-guanidina, que se hierve con una cantidad tres veces molar de ácido clorhídrico durante 10 minutos y, tras posterior neutralización con potasa, se consigue la correspondiente sulfonil-guanidina, con buen rendimiento, a tenor de lo señalado por los autores.

Laboratorios Primma S.A.

Esta empresa catalana, ubicada en Esplugas de Llobregat (Barcelona), también se interesó por el estudio de las sulfonil-guanidinas. Con fecha 10 de septiembre de 1942 presentó, ante el registro, una solicitud de patente de introducción sobre un procedimiento, ya conocido en el extranjero, para la obtención de un derivado sulfamídico de aplicación terapéutica; se trata de la para-amino-benceno-sulfonil-guanidina de fórmula:



²⁹⁷ AHOEPM, patente de invención 157.522, por veinte años, a favor de Jacinto Megías Fernández, en representación de los laboratorios *Instituto Llorente*; en la memoria consta explícitamente: “El inventor de este procedimiento es conocido ya del público español y del extranjero por su benemérita labor en las investigaciones que diariamente realiza en su renombrado laboratorio ‘Instituto Llorente’”. La descripción del procedimiento se presenta en una memoria compuesta por tres hojas mecanografiadas por una sola cara y de cuarenta y seis líneas cada una; está firmada en Madrid a 13/06/1942, aunque en la ficha del archivo figura presentación el 16/06/1942; la concesión de la patente data de 27/02/1943 y su publicación de 16/04/1943.

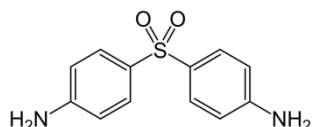
La patente, registrada bajo el título de un “Procedimiento para la preparación de amino-benceno-sulfonilguanidina y sus derivados”²⁹⁸, nos describe un método que, partiendo de un benceno-sulfo-halogenuro o de un anhídrido de un ácido benceno-sulfónico sustituido en posición ‘para’ por un grupo acil-amino, nitro, halógeno u otro capaz de transformarse en amino, se hace reaccionar con guanidina o una sal de guanidina (carbonato, nitrato, sulfato, fosfato, etc.) y, por condensación en medio acuoso o de un disolvente orgánico (acetona, éter, benceno, cloroformo, etc.), en presencia de una base mineral u orgánica y a un pH controlado por un álcali para mantenerlo dentro de un determinado rango, consigue precipitar para-amino-benceno-sulfonil-guanidina.

Esta para-amino-benceno-sulfonil-guanidina puede utilizarse tal cual o servirnos de ella para la preparación de numerosos derivados, por sustitución de uno o varios de los hidrógenos unidos al nitrógeno, por uno o varios radicales alcoholos, hidroxilos, o por grupos nitro, amino, carboxi u otros.

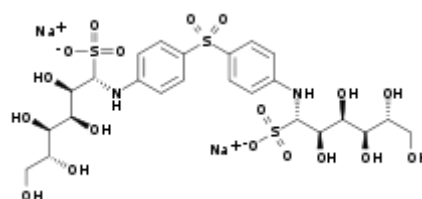
Para su mejor comprensión, los autores detallan dos ejemplos que conducen a la obtención de para-amino-benceno-sulfonil-guanidina; en el primero, lo consigue partiendo de guanidina y cloruro de para-acetil-amino-benceno-sulfonilo y, en el segundo, lo obtiene gracias a la condensación del nitrato de guanidina con cloruro de para-nitro-benceno-sulfonilo.

4.1.h. Aminosulfonas

En 1908, Jakob Wittmann y Emil Fromm (1865-1928) sintetizaron una amino-sulfona, la dapsona (4-4'-diamino-difenil-sulfona [DDS]), y alguno de sus derivados, como *Promin*; si bien Wittmann y Fromm desarrollaron el trabajo químico de la síntesis de estos compuestos, no investigaron su actividad terapéutica.



Diamino-difenil-sulfona (dapsona)



Promin: pro-fármaco, en el organismo se transforma en dapsona

Sería más tarde, bajo la inspiración del descubrimiento del valor terapéutico de las sulfamidas en la lucha contra las enfermedades infecciosas, cuando se retomará la iniciativa de abordar el trabajo de investigación y comprobación en clínica de la actividad curativa de las amino-sulfonas.

En 1940, W.H. Feldman, de los laboratorios farmacéuticos *Parke Davis*, reanudó el estudio de la síntesis de estas sustancias con las que inició ensayos en animales en la clínica *Mayo*, los resultados obtenidos fueron tan prometedores que convencieron al

²⁹⁸ AHOEPM, patente de introducción 158.738, a favor de *Primma S.A.*, la memoria firmada en Barcelona a 10/09/1942, consta de cuatro páginas escritas por una sola cara. La patente se concedió el 25/03/1943 y, según aparece en la ficha del registro, fue publicada el 16/04/1943.

investigador Guy Henry Faget (1891-1947), de la Leprosaría Nacional de Carville (Louisiana), para comenzar los estudios en humanos, probándose de este modo la eficacia del fármaco frente a Mycobacterias. Los resultados fueron publicados en 1943²⁹⁹.

Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada [LEFA]: Manuel González Jáuregui

En julio del 1949 se entrega en el registro una solicitud de patente de introducción, por diez años, para proteger un “Procedimiento para la obtención de compuestos bisulfíticos de las bases de schiff derivadas de la diaminodifenilsulfona”³⁰⁰, a favor de Manuel González Jáuregui, en representación de los *Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada [LEFA]*, domiciliados en la calle Quintiliano 4, de Madrid.

En la memoria descriptiva, el autor parte de la consideración de que la 4-4'-diamino-difenil-sulfona es más activa que las sulfamidas frente a un elevado número de microorganismos, sin embargo, también es más tóxica. Planteándose la búsqueda de compuestos que, conservando la actividad terapéutica, presentaran menor toxicidad, se lograron productos como las bases de Schiff, obtenidas por reacción entre la diamino-difenil-sulfona y aldehídos, en general aromáticos.

Si bien estos preparados resultaban menos tóxicos, presentaban muy poca solubilidad, lo cual impedía su aplicación en la práctica. Se hacía pues necesario conseguir productos terapéuticamente activos, menos tóxicos y con mayor solubilidad, de modo que facilitara su preparación, administración, distribución y, por tanto, mejorara su actividad.



Manuel González Jáuregui (1901-1992)
Fotografía (c. 1940)
Archivo de la Real Academia Nacional de Farmacia

²⁹⁹ FAGET, G.H, POGGE, R.C.; JOHANSEN, F.A.; DINAN, J.F.; ECCLES, C.G. “The Promin Treatment of Leprosy”. *Public Health Report*, 58: 1729-1741. Ottawa, 1943.

³⁰⁰ AHOEPM, patente de introducción 188.963, a favor de Manuel González Jáuregui, de nacionalidad española, domiciliado en la calle Quintiliano 4, de Madrid. La memoria registrada consta de ochenta y cinco renglones en cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara. La memoria queda firmada, en Madrid, el 10/07/1949; la concesión de la patente se otorgó el 21/07/1949 y su publicación se efectuó el 16/09/1949.

Para ello, partiendo de la base de Schiff de la diamino-difenil-sulfona, y el aldehído cinámico, tratados con bisulfitos alcalinos, en especial el bisulfito sódico, conseguimos, entre otros productos, el 4-4'-di-γ-fenil-propil-amino-difenil-sulfona-α-γ-α'-γ'-tetra-sulfonato-tetra-sódico, sustancia que parece presentar buenas propiedades terapéuticas.

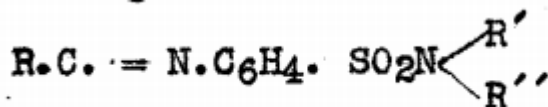
La obtención de este tipo de productos ya había sido descrita e incluso patentada en el extranjero, pero al no ser conocida, ni practicada en España, los autores solicitan patente de introducción, según consta en la memoria:

“No habiéndose recabado a su debido tiempo los derechos que conceden los Convenios internacionales sobre patentes, se recaban ahora por medio de esta solicitud los derechos de Patente de Introducción, que se refieren a los métodos de obtención de derivados de la diaminodifenilsulfona de constitución bases de Schiff y de los derivados bisulfíticos de algunas de estas bases...”

4.1.i. Derivados de condensación sulfamido-aldehídos

Instituto Llorente: Jacinto Megías Fernández

Con fecha 17-IV-1942 se presenta, en el registro, un expediente para solicitar patente de invención a favor de Jacinto Megías Fernández, director y en representación del *Instituto Llorente*, por un “Procedimiento de obtención de derivados amino-sulfamídicos cuya función amínica se bloquea por condensación de aldehídos”³⁰¹. En la memoria descriptiva, aparte de explicar el procedimiento para la obtención de estos derivados amino-sulfamídicos con la función amina bloqueada por condensación con aldehídos, cuya fórmula general es la siguiente:



donde R, R' y R'' pueden ser hidrógeno u otros radicales.

También describe las ventajas, tanto técnicas como en la disminución de la toxicidad y los efectos secundarios, que se obtienen con este tipo de compuestos.

“Dada la técnica del procedimiento cuya patente se solicita, huelgan los encarecimientos que pudiéramos hacer sobre la trascendencia del mismo, que puede ser medida exclusivamente por aquellas personas que capacitadas de un modo especial, puedan apreciar en toda su extensión las ventajas extraordinarias que supone la aplicación del procedimiento solicitado (...)

La toxicidad de las aminas aromáticas, puede disminuirse como es sabido, por acetilación. Ejemplos bien conocidos de esto son los usuales medicamentos acetanilida y fenacetina. Buscando análogos efectos, han sido preparados por acetilación los productos derivados de la amino benceno sulfonamida que actualmente se usan en medicina (...)

³⁰¹ AHOEPM, patente de invención 156.754, a favor de Jacinto Megías Fernández, del *Instituto Llorente*. La memoria, que consta de cuatro hojas mecanografiadas por una sola cara, y un total de sesenta y ocho líneas, está firmada en Madrid el 17/04/1942; tiene como fecha de concesión el 09/02/1943 y fue publicada el 16/04/1943.

Para conseguir el mismo resultado ha preparado el inventor una serie de compuestos, bloqueando el grupo amínico de la p-amino benceno sulfamida por condensación con distintos aldehídos como formol, aldehído etílico, aldehído benzoico, aldehído cinámico, aldehído salicílico, vainillina, piperonal, etc. Estos cuerpos en general se pueden obtener muy bien cristalizados. Los ensayos farmacológicos efectuados han demostrado que salvo el primero de todos, se muestran como bactericidas, teniendo al mismo tiempo una toxicidad muy pequeña (...)

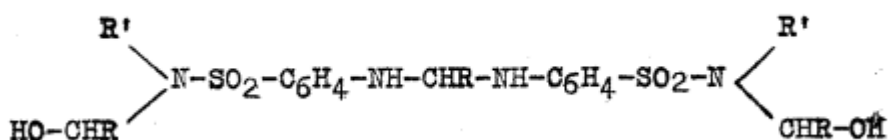
La circunstancia de ser muy insolubles en el ácido clorhídrico, hace que naturalmente estos cuerpos no sean absorbidos en el estómago, sino solo en el trayecto intestinal, lo que evita las intolerancias gástricas observadas con las corrientes sulfamidas. Uniendo esto a una acción más suave aunque eficaz por no ponerse en libertad el grupo amínico más que gradualmente, se comprende la extensa aplicación terapéutica que puedan alcanzar este tipo de sustancias (...)

La condensación de la sulfanilamida con los aldehídos se realiza fácilmente y no se limita a la para-amino-benceno-sulfamida, sino que también se efectúa con todos sus derivados, siempre como es natural que conserven intacto el grupo amínico primario..."

Emilio Álvarez Fité

Con fecha 15 de julio de 1953, aparece presentada ante el registro una patente de invención, a favor de Emilio Álvarez Fité, bajo el título de un "Procedimiento para la obtención de productos de condensación de derivados sulfonamídicos con los aldehídos"³⁰². Se trata de una patente que describe la condensación de los productos citados en su título, con el objeto de obtener derivados sencillos, compuestos por una molécula de sulfonamida y una molécula de aldehído, dotados de aplicaciones terapéuticas.

En la descripción del método seguido, el autor nos refiere cómo hace reaccionar dos moles de sulfonamida en disolución ácida o alcohólica con la solución neutra de tres moles de aldehído, para obtener los productos de la condensación de ambos, que responden a la siguiente fórmula:

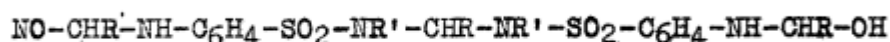


en la que R representa el radical alquílico o arílico del aldehído y R' el sustituyente, generalmente heterocíclico, del derivado sulfonamídico empleado.

Este esquema representativo responde al caso en el que la unión entre los dos moles de la sulfonamida y el aldehído se produzca con los dos radicales amínicos de la

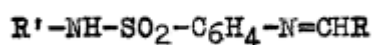
³⁰² AHOEPM, patente de invención 210.512, a favor de Emilio Álvarez Fité, de nacionalidad española, domiciliado en la calle Ponsich 11, en Prat de Llobregat (Barcelona). La memoria consta de seis páginas escritas por una sola cara; está firmada en Barcelona el 15/07/1953, fue concedida el 26/10/1954 y publicada el 01/12/1954.

sulfonamida; pero si esta unión tiene lugar por la reacción de sus grupos -NH- sulfamídicos con el aldehído, se produce una segunda forma de condensación que obedece a la siguiente fórmula:



en la que R y R' tienen los mismos significados que en la fórmula anterior. Si estos radicales fueran hidrógenos, estaríamos ante la para-amino-benceno-sulfamida con el aldehído fórmico.

Según la patente, la reacción entre la sulfonamida y el aldehído se debe efectuar añadiendo a la solución clorhídrica de la sulfonamida una solución alcalina reciente del aldehído con agitación enérgica durante la adición; de este modo, y tras enfriamiento, precipita un derivado sencillo, una base de Schiff, que responde a la fórmula:



en la que R puede ser un radical alquílico o arílico del aldehído y R' un sustituyente, ordinariamente heterocíclico, del derivado sulfamídico empleado.

Es muy importante, según el autor, que las cantidades de la sulfonamida y del aldehído reaccionantes estén convenientemente ajustadas mol a mol, ya que si hubiera, por ejemplo, un exceso de aldehído, obtendríamos, junto al producto principal otros compuestos, como consecuencia de la reacción de un segundo mol del aldehído con la base de Schiff formada. También considera muy importante, para la rentabilidad de la reacción, que la cantidad de álcali empleada en la disolución del aldehído sea la equivalente molar de la cantidad de ácido que vaya en la solución clorhídrica de la sulfonamida, lo que va a proporcionar un pH prácticamente neutro, que permitirá obtener un producto de la condensación prácticamente puro. Aconseja, asimismo, preparar la disolución del aldehído en el álcali justo antes de efectuar la reacción, y añadir esta solución recién preparada, lentamente y bajo agitación, sobre la solución clorhídrica de la sulfonamida.

Describe finalmente tres ejemplos prácticos: en el primero refiere la condensación entre la para-amino-benceno-sulfamida y el acetaldehído; en el segundo la condensación tiene lugar entre la para-amino-benceno-sulfamido-piridina y el aldehído fórmico o formol, obteniéndose los correspondiente productos de condensación; y por último, en el tercer ejemplo, pone a reaccionar para-amino-benceno-sulfamido-tiazol con aldehído fórmico o formol comercial, que dará un precipitado de 2-para-metilen-amino-benceno-sulfamidotiazol.

4.1.j. Complejos hiposulfito-sulfamido-metálicos

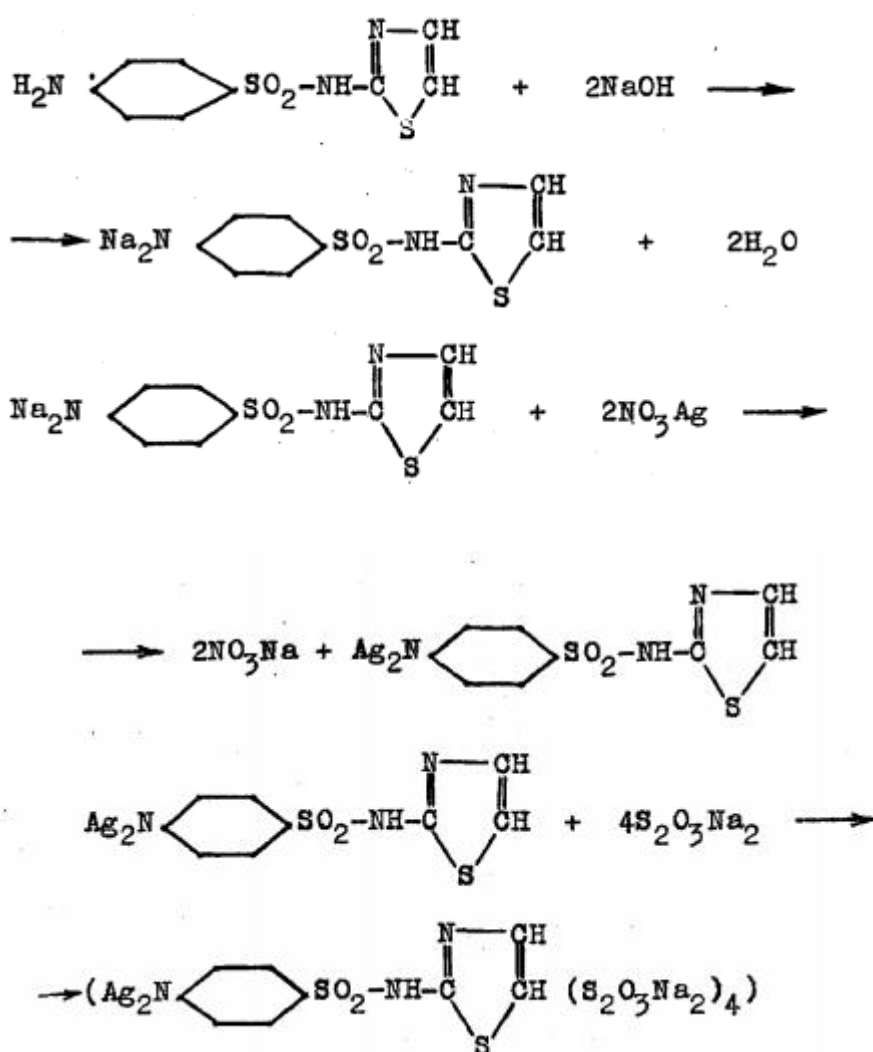
Feliciano Palacios Moreno

En el verano de 1950, Feliciano Palacios Moreno entregó la documentación necesaria para solicitar una patente de invención sobre “Un procedimiento para la

obtención de los complejos de hiposulfitos sulfamido metálicos³⁰³. Se consiguen, con el procedimiento expuesto en la memoria, preparados sulfamídicos de “excelentes y nuevas propiedades terapéuticas, insospechadas hasta el presente”.

El procedimiento estriba en disolver cualquier sulfamida (como las azólicas, sulfatiazol, piridazol u otras), excepto las insolubles en los álcalis, en lejías alcalinas, para obtener la correspondiente sulfamida soluble; esta sulfamida soluble se precipita con sales metálicas solubles, de plata, cobre o mercurio, con lo que obtenemos los precipitados de sulfamida metálica. Después de lavados, los precipitados se disuelven en una solución de hiposulfito sódico, potásico o amónico para conseguir los complejos hiposulfitos sulfamido metálicos.

En concreto, la reacción entre el sulfatiazol y el metal plata queda plasmada en las siguientes reacciones:



Lo mismo ocurriría si, en lugar de plata, la reacción se ejecuta con cobre o mercurio, con lo que se obtendrían las sulfamidas cúprica o mercúrica.

³⁰³ AHOEPM, patente de invención 194.029, a favor de Feliciano Palacios Moreno, de nacionalidad española, residente en Santa Coloma de Gramanet (Barcelona), calle Valldovina 15. La memoria, firmada en Madrid el 24/07/1950, consta de cinco hojas foliadas, escritas por una sola cara; fue concedida el 26/07/1950 y publicada el 16/10/1950.

4.1.k. Derivados amino metilen-sulfónicos

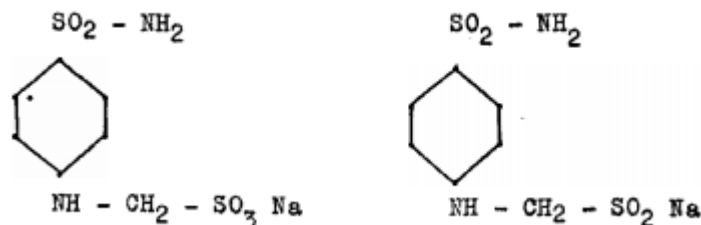
Sociedad General de Farmacia S.A.

La firma *Sociedad General de Farmacia* presentó, en la primavera de 1941, una solicitud de patente de introducción para “Un procedimiento de preparación de compuestos sulfamídicos solubles y que son terapéuticamente activos y casi atóxicos”³⁰⁴.

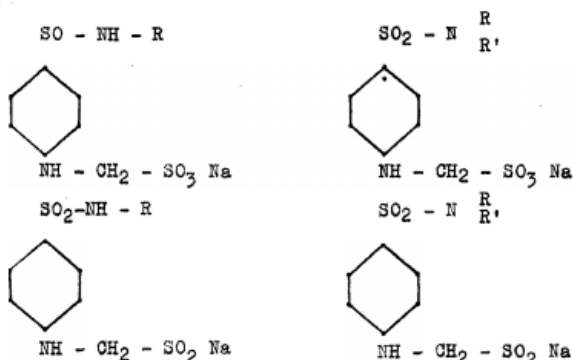
En la búsqueda de derivados de la para-amino-fenil-sulfamida y demás medicamentos del grupo de las sulfamidas, que conserven libre el grupo amino en posición ‘para’ con respecto al sulfamídico, y que fueran compuestos que, conservando la actividad terapéutica, fueran menos tóxicos y más solubles, los solicitantes tuvieron conocimiento de que fuera de nuestro país se venían preparando compuestos derivados de este tipo, cuyo método de obtención pretendían implantar y proteger para su explotación, por medio de una patente de introducción.

El método consistía en tratar la para-amino-fenil-sulfamida, sustancia que se pretende solubilizar, con oximetan-bisulfito-sódico o con oximetan-sulfoxilato-sódico para obtener para-sulfamido-fenil-amino-metilén-sulfonato-sódico o bien para-sulfamido-fenil-amino-metilen-sulfoxilato-sódico, compuestos más solubles y menos tóxicos.

Según los autores, otro método alternativo para la obtención de estos compuestos se basa en hacer actuar simultáneamente el metanal y el bisulfito o hidrosulfito sódico sobre la sustancia a solubilizar; comentando, asimismo, que además de los derivados de la para-amino-fenil-sulfamida:



el método comprendería también la preparación de derivados acil-, aril- y alquil-sulfamidas, según las fórmulas:



³⁰⁴ AHOEPM, patente de introducción 152.807, a favor de la razón social española *Sociedad General de Farmacia S.A.*, domiciliada en Esplugas (Barcelona); la memoria, firmada en Madrid el 16/05/1941, consta de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara. El 03/08/1942 fue autorizada su concesión y ésta fue publicada el 16/04/1943.

en las que R y R' pueden ser un radical acil, aril, alquil u otro semejante, pudiendo ser además R y R' radicales iguales o distintos.

Laboratorios Andrómaco S.A.: Raúl Roviralta Astoul

Bajo el título “Un procedimiento para la obtención de un derivado sulfanilamídico”³⁰⁵, Raúl Roviralta Astoul, propietario de los *Laboratorios Andrómaco S.A.* en su representación, solicita ante el registro una patente de invención, en cuya memoria se describe el procedimiento para obtener un derivado sulfanil-amídico con el que se consiga mantener la actividad terapéutica y disminuir su toxicidad:

“La experiencia de laboratorio y clínica con compuestos sulfamídicos establece, cada día de manera más inequívoca, la relación entre la toxicidad y la actividad química del grupo aminógeno en posición para con el grupo sulfonamídico. Con ello se plantea el problema de disminuir la facilidad de oxidación del grupo NH₂ mencionado, modificándolo con sustituyentes adecuados, en especial de carácter ácido, sin disminuir la acción terapéutica útil de la sulfanilamida (...)

En otro grupo de agentes quimioterápicos se ha demostrado útil la sustitución de un hidrógeno del grupo NH₂ unido a un radical arilo por el grupo metilensulfonato sódico. Esta sustitución suele realizarse haciendo reaccionar el derivado amínico con el compuesto de adición formol-bisulfito (HO-CH₂-SO₃Na), pero puede lograrse también con algunas ventajas haciendo reaccionar de manera escalonada y sucesivamente el formol y el bisulfito sobre la amina (...)

El peticionario ha realizado estudios en este último sentido, preparando el derivado correspondiente a la p-aminobencenosulfonamida en el que un hidrógeno del grupo NH₂ amínico se encuentra sustituido por el radical metilensulfonato sódico, o sea la p-(aminometilensulfonato sódico)-fenilsulfonamida...”

000

Siguiendo esta misma línea de trabajo, y valorando la utilidad de la obtención de compuestos solubles, tanto para la formulación como para la distribución y liberación del medicamento en el organismo, se presenta, también con fecha 15 de junio de 1942, otra solicitud de patente de invención, a favor de Raúl Roviralta Astoul, bajo el título de un “Procedimiento para lograr la solubilización de aminas insolubles”³⁰⁶:

“El peticionario ha basado su invento en el proceso químico que a continuación se detalla: La sustitución de un hidrógeno en un grupo amínico primario y, en especial, en un compuesto arilamínico, por el radical metilensulfonato sódico, o metilensulfoxilato sódico -que tan favorablemente se han mostrado en la utilización quimioterápica de compuestos arilamínicos- se

³⁰⁵ AHOEPM, patente de invención 157.509, consta de cinco hojas presentadas y firmadas en Madrid el 15/06/1942; fue concedida el 27/02/1943 y publicada el 16/04/1943, a favor de Raúl Roviralta Astoul de nacionalidad española, residente en Barcelona.

³⁰⁶ AHOEPM, patente de invención 157.510, a favor de Raúl Roviralta Astoul, a la sazón fundador de los *Laboratorios Andrómaco S.A.*, la memoria descriptiva, que consta de tres hojas escritas por una sola cara y foliadas, se firma en Madrid el 15/06/1942, es concedida el 27/02/1943 y publicada el 16/04/1943.

consigue haciendo reaccionar el formol -o sus derivados de adición o polimerización- y la amina primaria (...)

El invento que se describe en la presente memoria se refiere a un procedimiento para lograr la solubilización de aminas, de las que hasta la fecha eran consideradas como insolubles...”

En la memoria se describe un procedimiento a modo de ejemplo:

“Operando en medio de pH adecuado, resulta en general un compuesto de adición que contiene en vez de uno de los hidrógenos amínicos, un grupo oximetilénico (...) La gran estabilidad de este compuesto de adición, mayor que los polioximetilenos y exametilentetramina, hace que sea posible utilizar estos cuerpos en su preparación, lo que, al redundar en una mayor pureza de las materias primas, mejora la del derivado oximetilénico obtenido de primera intención. Este derivado oximetilénico de la amina se trata con la cantidad calculada de bisulfito sódico o sulfoxilato sódico, generalmente en medio acuoso, ocasionalmente en atmósfera inerte, para obtener el derivado R-metilensulfonato sódico ó R-metilensulfoxilato sódico, respectivamente (...)

El compuesto de fórmula $\text{NH}(\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH}_2$, en forma de finas agujas sedosas, es soluble en agua y resulta adecuado como agente bacteriostático...”

000

Con fecha 20 de julio de 1953, encontramos en el registro otro expediente con el título de un “Procedimiento de obtención de derivados de aminas cíclicas de acción terapéutica”³⁰⁷ a favor de Raúl Roviralta Astoul:

“La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de derivados de aminas cíclicas de acción terapéutica (...) Las reacciones a que hace referencia la patente nº 157.509, y más aún, la nº 157.510, como ya se deduce del texto de las memorias respectivas, pueden aplicarse a diversos derivados amínicos no mencionados en los ejemplos (...)

En tan extenso campo, reviste especial interés la obtención de derivados de sulfanilamidas y aminosulfonas de uso terapéutico (...) al objeto de preparar nuevos compuestos de esta índole de utilidad terapéutica, o de encontrar otros caminos más ventajosos para la preparación de los ya conocidos, los químicos: D. Antonio Sanromá Nicolau y D. Federico Martí Carreras, domiciliados en ésta, en calle Craywinckel, 22 y Pasaje Lucano, letra E, respectivamente, han llevado a cabo multitud de ensayos y, gracias a ellos, se han establecido nuevos procedimientos de obtención no reseñados en la literatura científica y encontrado productos no conocidos, y que han resultado de utilidad terapéutica (...)

Cabe reseñar particularmente los derivados de 2-sulfanilamidopiridina y 2-sulfanilamidotiazol por reacción con formol y dextrosa, con o sin ulterior

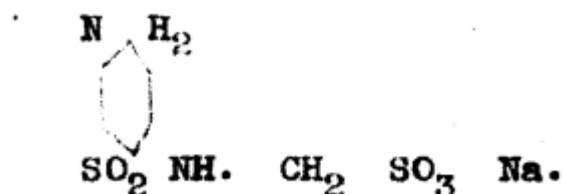
³⁰⁷ AHOEPM, patente de invención número 210.480, solicitada a favor de Raúl Roviralta Astoul, de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona, Avenida del Dr. Andreu 38-42. La memoria descriptiva, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Madrid a 20/07/1953; la patente fue concedida el 12/09/1953 y publicada el 16/10/1953.

adición de bisulfito sódico, o por combinación de los tres reactantes individuales...”

El *Laboratorio OM, Sociedad General de Farmacia, L. García y Cía.*

El *Laboratorio OM, Sociedad General de Farmacia, L. García y Cía.* presentó, con fecha 19 de diciembre de 1944, una solicitud para proteger una patente de invención bajo el título de “Nuevo procedimiento para la obtención de p-amino-bencen-sulfonamido-metilensulfonato de sodio”³⁰⁸:

“Esta invención se refiere a un nuevo, útil y fácil procedimiento para la preparación y obtención del producto químico conocido con el nombre de p-amino-bencen-sulfonamido-metilensulfonato de sodio, que es un nuevo derivado de la sulfanilamida, y que se caracteriza principalmente por tener una gran solubilidad en agua, lo que da motivo además de la facilidad de preparación, el que se pueda emplear, en gran número de casos, con ventajas sobre todos sus similares hasta hoy conocidos (...)



El procedimiento objeto de esta invención por el que se solicita Patente, consiste en hacer reaccionar en condiciones adecuadas, la sulfanilamida con el formaldehído-bisulfito de sodio, mediante lo cual se obtiene la formación de p-amino-bencen-sulfonamido-metilen-sulfonato de sodio con separación de una molécula de agua. Para hacer esta reacción puede emplearse el formaldehído-bisulfito de sodio previamente combinado o en forma de sus componentes (...)

Finalmente, el p-amino-bencen-sulfonamido-metilen-sulfonato de sodio se deseca a una temperatura moderada, por cualquier procedimiento conocido hasta privarlo por completo de agua...”

Laboratorios Dr. Andreu

Con fecha de 10 de marzo de 1951, los hermanos José y Juan Andreu Miralles, de los *Laboratorios del Dr. Andreu*, solicitaron una patente para “Un procedimiento para la obtención de derivados Sulfonamídicos”³⁰⁹, se trata de un método para la obtención de

³⁰⁸ AHOEPM, patente 167.286, a favor del *Laboratorio OM, Sociedad General de Farmacia, L. García y Cía.*; la memoria descriptiva, que consta de 114 líneas, escritas en seis páginas, está firmada en Madrid a 19/08/1944, la fecha de la firma no coincide con la de presentación recogida en la ficha del registro, que es 19/12/1944; la concesión se obtuvo el 19/12/1944, con lo que posiblemente la fecha consignada en el registro sea un error y parece más lógico que la fecha correcta de presentación coincida con la de la firma del expediente; la concesión de la patente fue publicada el 16/01/1945. El expediente figura como presentado por un ‘español’, aunque el solicitante aparece con residencia en Habana - Cuba.

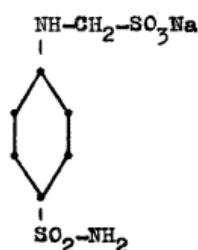
³⁰⁹ AHOEMP, patente de invención 197.072; memoria descriptiva con seis folios escritos por una sola cara, a favor de José Andreu Miralles y Juan Andreu Miralles, ambos de nacionalidad española y

derivados sulfonamídicos solubles, especialmente derivados de la p-amino-benceno-sulfamida o de sus homólogos, que consiste en sustituir uno de los hidrógenos amínicos por un radical metilen-sulfónico o metilen-sulfoxílico, haciendo reaccionar la sulfonamida con el formol bisulfito o con el formol hidrosulfito:

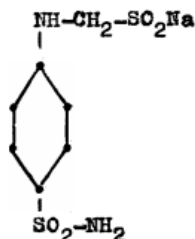
“... como ya es sabido, pueden obtenerse derivados sulfonamídicos solubles sustituyendo uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino de las sulfonamidas, por un grupo ácido capaz de originar sales (...)

Especialmente, la formación de derivados metilensulfónicos, ha sido objeto de minucioso estudio porque constituye uno de los métodos más conocidos de solubilización de los compuestos indicados (...)

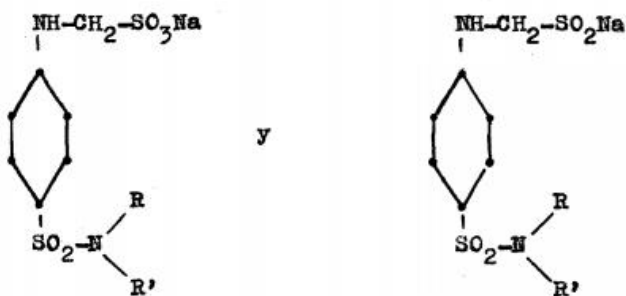
La presente patente tiene por objeto un procedimiento para la obtención de derivados sulfonamídicos solubles, y más concretamente se refiere a la obtención de derivados metilensulfónicos de las sulfonamidas, tales como el p-amino-benceno-sulfonamida-metileno-sulfonato sódico



y de la sal sódica del derivado metilensulfoxílico del p-amino-benceno-sulfonamida



así como también de los homólogos de los mismos



en los que R representa un radical de piridina, quinoleína, isoquinoleína, pirazol, tiazol, oxazol, tiodiazol, pirimidina u otro similar; y R' representa un átomo de hidrógeno u otro radical igual a R...”

domiciliados en Rambla de Cataluña 66, Barcelona. La solicitud está fechada, en Barcelona, el 10/03/1951; consta como fecha de concesión el 24/10/1952 y de publicación la de 01/12/1952.

Se trata, en definitiva, de obtener derivados sulfamídicos solubles substituyendo uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino de las sulfonamidas por un grupo ácido capaz de originar sales, uno de los métodos más cómodos de solubilización de estos compuestos consiste en la formación de derivados metilensulfónicos.

4.1.I. Sulfamidas insolubles: polioxi-metilen-sulfonamida

Juan Martí Camps y José Alberti Gubern

Estos autores presentaron ante el registro, el 7 de julio de 1951, una solicitud, para proteger sus derechos de explotación, sobre una patente de introducción por un “Procedimiento de obtención de sulfamida insoluble”³¹⁰, del que no conservamos expediente.

Tenemos constancia de que, en 1954, Juan Martí Camps solicitó registrar una patente de invención por un “Procedimiento de obtención de la polioximetilensulfonamida”³¹¹. Al inicio de la memoria, el autor ya deja constancia de que las sulfamidas iban siendo relegadas y su espacio terapéutico quedaba ocupado por los nuevos antibióticos:

“El margen de manejabilidad de los antibióticos es cada vez más amplio y, por consiguiente, sus anteriores homólogos en el empleo clínico, que son las sulfonamidas, han quedado relegadas a segundo término, en relación con el gran uso que tiempo atrás se hizo de las mismas...”

El método se refiere a un procedimiento para la obtención de sulfonamidas insolubles, que gracias a esta cualidad no son absorbibles, y por tanto son activas a nivel local intestinal, siendo precisamente esta aplicación, para la que está indicada esta ‘sulfa-droga’ que, según el autor, no solo conserva las propiedades sulfamídicas, sino que, además, proporciona un incremento de su poder quimio-terapéutico. En concreto, la obtención de estas sulfamidas insolubles se consigue a partir de la reacción entre el formaldehído y la para-amino-fenil-sulfonamida, la ‘sulfa-droga’ que, gracias a que sus grupos amina y amida están libres, reacciona mejor que otras sulfamidas con estos grupos sustituidos.

El objeto de esta patente de invención es la obtención de la polioxi-metilen-sulfonamida, lo cual se consigue del siguiente modo: se disuelve la para-amino-benceno-sulfonamida en agua al 10%, se añade ácido clorhídrico, al objeto de formar la sal soluble; a esta solución salina, se le añade lentamente la solución de formaldehído al 40%, bajo agitación continua. La mezcla, así preparada, se mantiene entre 30º C y 60º C, durante una o dos horas; el producto obtenido se neutraliza con un hidróxido fuerte, para conseguir un pH 5; el polímero obtenido, la polioxi-metilen-sulfonamida, se filtra y lava adecuadamente, finalmente es desecado a 45º C:

³¹⁰ AHOEPM, patente de introducción 198.785, a favor de Juan Martí Camp y José Alberti Gubern, ambos de Barcelona. La memoria no está disponible en el expediente; por la ficha del archivo conocemos que fue presentada el 07/07/1951, concedida su aprobación el 09/11/1951 y publicada el 16/12/1951.

³¹¹ AHOEPM, patente de invención 218.211, extendida a favor de Juan Martí Camps, de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona, calle Aribau 179. La memoria consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Barcelona a 27/10/1954; la patente fue concedida el 15/12/1954 y publicada el 16/01/1955.

“El producto de reacción, obtenido según se ha descrito en la presente memoria, es una sustancia blanca, microcristalina, que es soluble en los álcalis disociados en caliente, e insolubles en agua, ácidos y disolventes orgánicos...”

4.1.m. Derivados sulfamídicos alquil y aril sustituidos

Laboratorios Zeltia S.A.

En el verano de 1941 se presenta, a favor de los laboratorios gallegos *Zeltia S.A.*, ubicados en Porriño (Pontevedra), una memoria ante el registro para solicitar patente de invención para un “Procedimiento industrial de alquilación de la función sulfonamida”³¹², consistente en la sustitución del halógeno de un halogenuro sulfamídico de aminas aromáticas acetiladas, por un radical amínico alquilado. El derivado acetilamínico así obtenido se hidroliza y la amina que resulta puede condensarse nuevamente con un halogenuro sulfamídico de amina aromática acetilada y así sucesivamente. Se consigue, pues, obtener por este método cuerpos más o menos complejos que poseen, al mismo tiempo, la función amínica y una o varias sulfamídicas alquiladas. En la memoria, aparte de la descripción del procedimiento, se hace referencia a la disminución de la toxicidad y a las aplicaciones terapéuticas de los productos obtenidos:

“Hace ya mucho tiempo se observó que las propiedades convulsivas del amoniaco desaparecían por la introducción de grupos alquílicos. Así la trimetil amina no tiene acción convulsiva. También la introducción de grupos alquílicos en la anilina disminuye sus propiedades convulsivas. En la efedrina y adrenalina se observó igualmente que la mayor o menor alquilación se traduce en efectos quimioterápicos (...)

Por otra parte la sustitución de los hidrógenos de la función sulfonamida por grupos alquílicos no disminuye la actividad terapéutica de las sulfamidas (...)

Teniendo en cuenta todos estos hechos han aparecido en los últimos años derivados alquílicos sulfamídicos que no solo tienen una acción antiestreptococica, sino que también muestran una acción contra otras enfermedades bacterianas. La intensidad de su acción está en relación con la mayor o menor alquilación de su molécula (...)

Por haber aumentado su actividad con la introducción de los grupos alquílicos se puedan emplear dosis más reducidas para conseguir el máximo efecto útil, con lo cual se disminuyen los riesgos tóxicos que acompañan a la administración de todas las sulfonamidas. Especiales resultados se han obtenido con algunos de estos cuerpos en el tratamiento de la blenorragia aguda y sus complicaciones, así como en la gonococia crónica (...) También en la prostatitis tanto folicular como parenquimatosa se logra en un periodo de tiempo inferior a las cuarenta y ocho horas la desaparición de los dolores y de la poliaquiura con el empleo de estos cuerpos (...)

Por todos los datos anteriores se comprenderá la grandísima importancia que para la terapéutica moderna, tiene la fabricación de este tipo de

³¹² AHOEMP, patente de invención 153.777, a favor de los *Laboratorios Zeltia S.A.*; la memoria consta de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, con fecha de presentación de 17/07/1941, de concesión de 13/01/1942 y de publicación de 16/04/1943.

sulfonamidas y por ello los *Laboratorios Españoles Zeltia* no han escatimado esfuerzo alguno hasta conseguir un método propio de preparación industrial de estos medicamentos...”

000

Con el fin de obtener compuestos sulfamídicos terapéuticamente activos, pero con menor toxicidad, se presenta, a favor de la firma *Zeltia* S.A., otra solicitud de patente de invención para un “Procedimiento de obtención industrial de cuerpos formados por sustitución del hidrógeno de la función amínica por radicales aromáticos en cuerpos que poseen, además, la función sulfonamida”³¹³:

“Las sulfonamidas presentan con frecuencia efectos tóxicos, aunque el número de muertes producidas haya sido muy pequeño. Por ello los investigadores se dirigieron a buscar compuestos sulfamídicos que con una gran actividad antiestreptocócica tuviesen efectos tóxicos mínimos (...) se ha utilizado el proceso de acetilación para disminuir la toxicidad de algunos derivados (...) Este proceso, sin embargo, no ha dado buen resultado en el caso de las sulfamidas, pues acetilando su grupo amínico se ha encontrado una disminución de suma acción antiestreptocócica (...)”

Por ello pensando en otros procedimientos de bloqueo de la función amínica se llegó a preparar cuerpos de menor toxicidad sustituyendo los hidrógenos amínicos por radicales aromáticos con la ventaja de que no se disminuía su acción antiestreptocócica. El tener estos cuerpos menos efectos tóxicos permite emplearlos en tratamientos de larga duración, así como en medicación profiláctica, cuando se está en inminente peligro de contraer una estreptococia (partes o abortos asistidos en medios defectuosos). También su lenta eliminación, producto de la propia modificación de su estructura molecular les permite desplegar una acción bacteriostática mas mantenida, propiedad que contribuye a aumentar su eficacia en el tratamiento de estreptococias de marcha menos tumultuosa (...)”

Muchos de estos preparados se utilizan con éxito en las enfermedades en las que el estreptococo es el agente productor o asociado y en este sentido se emplean para combatir las erisipelas, linfagitis, afecciones faríngeas, otitis, artritis, accidentes postparto o post-abortum. Domarus (Deu. Med. Meschr 1940 pag. 197) ha obtenido también buenos resultados en el tratamiento de los reumatismos estreptocócicos. Se emplean también por su escasa toxicidad en las sepsis focales, endocarditis lentas, etc., en donde hay que contar con plazos largos de administración del fármaco, así como para la profilaxis sistemática de la sepsis puerperal, etc. etc. Todas las aplicaciones enunciadas anteriormente indican la importancia terapéutica de estos fármacos y ello ha hecho que nos dedicáramos a preparar cuerpos de esta serie...”

³¹³ AHOEPM, patente de invención 153.779; memoria descriptiva a favor de la firma *Zeltia* S.A., constituida por tres hojas foliadas y escritas por una sola de sus caras; está fechada en Madrid a 17/07/1941, con fecha de concesión de 13/10/1942 y publicada el 16/04/1943.

Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada [LEFA]: Manuel González Jáuregui

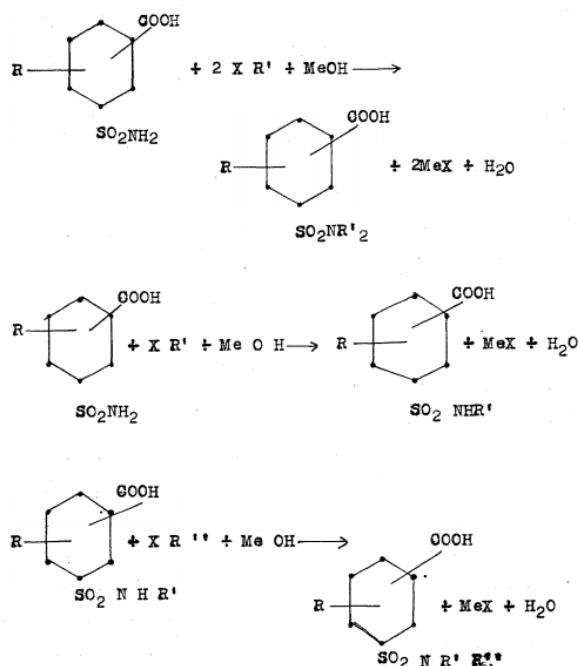
En el año 1953 Manuel González Jáuregui, a la sazón director de los *Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada* [LEFA], presentó ante el registro dos solicitudes de patentes, resultado de sus trabajos sobre derivados sulfamídicos con grupos carboxílicos en los que los hidrógenos del grupo sulfamido estaban sustituidos por radicales alquílicos.

La primera de ellas es una patente de invención, solicitada por veinte años, para un “Procedimiento de obtención de nuevos derivados sulfamídicos, mono- y dialquil-sustituidos, que contienen grupos carboxílicos”³¹⁴. Por referentes alemanes, patente alemana número 105.870, ya se tenía conocimiento de los métodos de obtención de las sulfamidas mono- y dialquil- sustituidas en el nitrógeno, conseguidas a partir de la acción de derivados halogenados alquílicos y aril-alquílicos sobre las sulfamidas aromáticas en presencia de álcalis.

El autor, basándose en ello, introdujo una invención al trabajar con sulfamidas que poseen grupos carboxílicos sustituyendo alguno de los átomos de hidrógeno del núcleo, obteniendo como resultado productos de gran interés terapéutico. A partir de estos compuestos, ácidos sulfamídicos, por calentamiento de la solución acuoso-alcohólica del ácido sulfamídico correspondiente, como por ejemplo el ácido para-sulfamido-benzoico, con los haluros de alquilo-arilo, tal como el bromuro de n-propilo, en presencia de un álcali, como la sosa cáustica, y siguiendo los pasos descritos en cuanto a tiempos, temperaturas y sucesión de reactivos y etapas técnicas, se consigue finalmente el correspondiente derivado carboxi-sulfamídico mono- o dialquil- sustituido, como el N.N-dipropil-para-sulfamido-benzoico.

Explica, asimismo, que la técnica que utiliza también funciona si en vez de emplear una sola clase de derivado halogenado, se efectúa la reacción en dos etapas, sustituyendo en una primera fase un hidrógeno del grupo sulfamido por un derivado halogenado y, en una segunda fase, se hace reaccionar con otro derivado halogenado distinto, de modo que se consigan derivados sustituidos por dos radicales alquílicos diferentes. Según queda expuesto en la memoria, la ecuación química que representa el procedimiento presentado en esta patente, sigue el siguiente esquema:

³¹⁴ AHOEPM, patente de invención 209.068, a favor de Manuel González Jáuregui, de nacionalidad española, residente en Madrid, calle de Quintiliano 4. La memoria descriptiva consta de ciento veinticinco renglones, distribuidos en cinco hojas escritas a máquina por una sola cara. Está firmada en Madrid a 29/04/1953, se aprobó su concesión el 7/06/1953 y su publicación se hizo efectiva el 16/06/1953.

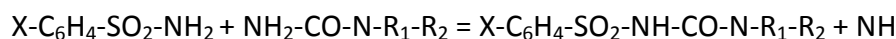


donde X es un halógeno, R un radical alquil o aril-alquil, Me un metal, R' un radical alquil o aril-alquil y R'' un radical alquil o aril-alquil.

Laboratorios Martín Cuatrecasas S.A.

El 11 de junio de 1956 se presentó ante el registro una memoria descriptiva de “Un nuevo método de preparación de sulfamidas”³¹⁵, solicitando patente de invención a favor de la firma española *Laboratorio Martín Cuatrecasas S.A.*, ubicada en Barcelona, calle de Valencia 304. El método se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de la p-amino-benceno-sulfonamida de fórmula general $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-CO-N-R}_1\text{-R}_2$, siendo R₁ y R₂ hidrógeno o radicales arílicos, alquílicos o aril-alquílicos.

El procedimiento consiste en hacer reaccionar una sulfamida de fórmula general: $\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ (siendo X un grupo amino, o cualquier otro radical susceptible de ser transformado en un grupo amino), con compuestos del tipo $\text{NH}_2\text{-CO-N-R}_1\text{-R}_2$ (siendo R₁ y R₂ hidrógeno o radicales arílicos, alquílicos o aril-alquílicos) según indica la ecuación química:



También pueden usarse sales de la urea o ureas substituidas, siendo necesario entonces la adición de un carbonato alcalino.

El autor ilustra su propuesta con dos ejemplos: en el primero, toma 214 partes de p-acetil-amino-benceno-sulfamida que calienta en 60 partes de urea a 130°-140° C, hasta el cese de desprendimiento de amoníaco; deja enfriar y disuelve en 1000 partes de sosa cáustica al 15%; hierve durante tres horas, trata con carbón, filtra y acidifica con

³¹⁵ AHOEPM, patente de invención 229.154, a favor de la firma española *Laboratorio Martín Cuatrecasas S.A.*, cuya memoria descriptiva, que consta de tres páginas foliadas y escritas por una sola cara, está firmada en Madrid con fecha 11/06/1956; la concesión de la patente data de 07/07/1956 y fue publicada el 01/10/1956.

ácido acético hasta pH 6; el resultado es la precipitación de p-amino-benceno-sulfanilil-urea. En el segundo caso emplea 214 partes de p-acetil-amino-benceno-sulfamida que funde en 151 partes de nitrato de etil-urea y 106 partes de carbonato sódico anhidro; la temperatura se mantiene entre 150º-160º C hasta el desprendimiento de amoniaco; deja enfriar, disuelve el resultado en 1000 partes de sosa cáustica al 15%, trata con carbón, filtra y acidifica con ácido acético hasta un pH comprendido entre 5,5 y 6; el precipitado obtenido es N-(p-amino-benceno-sulfanilil)-N₂-etil-urea.

Industrias Universo S.A.

En febrero de 1957, los *Laboratorios Industrias Universo S.A.*, domiciliados en Conde de Asalto 140, en Barcelona, presentan un “Procedimiento para la obtención de un compuesto de adición de la hexametilentetramina con la p-amino-benceno-sulfonamida”³¹⁶.

El procedimiento tiene por objeto obtener un compuesto de adición de la hexameten-tetramina con la p-amino-benceno-sulfonamida de fórmula: $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$; es decir, constituido por la unión de un mol de hexametil-entetranina con un mol de p-amino-benceno-sulfonamida, el cual se distingue por su acción eficaz sobre los cocos, por lo que está destinado a ser aplicado, ya como preventivo ya como curativo, para combatir las infecciones producidas por los citados microorganismos, y especialmente la gripe.

Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada [LEFA]: Manuel González Jáuregui

El 9 de septiembre de 1953, Manuel González Jáuregui presentó ante el registro otra solicitud de patente, esta vez de introducción, sobre un “Procedimiento de obtención de ácidos sulfanílicos”, demandando la concesión de los derechos de explotación sobre una patente americana (número 2.608.507)³¹⁷.

En el año 1953, el uso de la penicilina ya estaba en vigor en España y se habían desarrollado algunos trabajos sobre ella; en aquel momento, se estaban buscando sustancias que fueran capaces de retardar la eliminación de la penicilina, a fin de mantener niveles elevados del antibiótico en sangre, sin necesidad de administrar grandes y frecuentes dosis. A tal fin se venían utilizando ácidos sulfamido-carboxílicos en los que los hidrógenos del grupo sulfamido quedaban sustituidos por uno o dos radicales alquílicos; para la obtención de este tipo de compuestos, el autor, sigue referencias americanas (patente americana 2.608.507, no registrada en España).

³¹⁶ AHOEPM, patente de invención 239.112, a favor de los *Laboratorios Industrias Universo S.A.*, solicitada por veinte años, el 06/12/1957, autorizada el 15/01/1958 y publicada el 01/06/1958, la memoria descriptiva consta de cinco páginas por una sola cara, a la que se añade la carátula de solicitud en el modelo oficial del Registro de la Propiedad Industrial.

³¹⁷ AHOEPM, patente de introducción 211.195, solicitada por Manuel González Jáuregui. Según consta en la memoria, ésta está constituida “por seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, haciendo un total de ciento cincuenta y siete líneas”, extendida a favor de Manuel González Jáuregui, con residencia en Madrid, en la calle Quintiliano 4. La memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas, está presentada, en Madrid, el 09/09/1953, la patente se concedió el 20/10/1953 y el 16/11/1953 se hizo pública.

Como el solicitante ya venía trabajando en estos derivados sulfamídicos con grupos carboxílicos y mono- o dialquil- sustituidos (*cf.* patente 209.068), continuó con esta línea de investigación y consideró oportuno iniciar la solicitud de patente de introducción de estos compuestos, bien conocidos por él, para su uso como retardantes de la eliminación de la penicilina.

El objeto de esta patente de introducción es la preparación de este tipo de sustancias, capaces de bloquear la eliminación de la penicilina y de otros medicamentos, para conseguir niveles terapéuticos en el organismo, sin necesidad de reiterar dosis y con dosis eficaces menores, consiguiéndose mayores efectos con dosis relativamente pequeñas.

El solicitante había observado que de los ácidos sulfamido-benzoicos que se habían utilizado a tal fin, los que más eficacia presentaban eran aquellos que tenían uno o los dos hidrógenos del grupo sulfamido, sustituidos por alquiles con uno o hasta cinco o seis átomos de carbono. Otro dato importante era la posición relativa entre los radicales sulfónico y ácido, de modo que la mayor eficacia se conseguía cuando ambos radicales se situaban en posición 'para'.

El método seguido para la obtención de estos productos consiste en hacer reaccionar haluros de sulfonilo de un ácido carboxílico que tenga los grupos carboxílico y sulfónico en 'para', con aminas secundarias alquílicas, produciéndose ácidos carboxi-sulfamínicos en los que los hidrógenos del grupo sulfónico quedan sustituidos por radicales alquílicos. Explica a continuación un procedimiento alternativo para conseguir estos compuestos, por reacción de los cloruros de benceno sulfonilo que contienen un grupo nitrilo, con di-alquilaminas, produciéndose ciano-benceno-sulfonil-aminas sustituidas, las cuales por hidrólisis posterior del grupo nitrilo producen carboxi-benceno-sulfanil-amidas sustituidas. La primera de estas dos fases se desarrolla, preferentemente, en presencia de piridina u otra base (una amina terciaria u hidróxido sódico); la hidrólisis posterior se realiza según procedimientos estándar de hidrólisis de nitrilos.

En resumen, se trata de un procedimiento de obtención de ácidos sulfamílicos caracterizado porque, partiendo de cloruros de ácidos sulfónicos con grupos carboxilo o nitrilo y haciéndolos reaccionar con alquil-aminas primarias o secundarias se obtienen los correspondientes derivados sulfamílicos mono- o di-alquil sustituidos en el nitrógeno. Cita a continuación tres ejemplos aclaratorios de las variedades y posibilidades del proceso metodológico: en el primer ejemplo describe la obtención del ácido para-di-n-butil-sulfamil-benzoico a partir de di-butil-amina, disuelta en acetona y cloruro de para-carboxi-benceno-sulfonilo; en el segundo ejemplo obtiene ácido di-n-propil-sulfamil-benzoico a partir de para-carboxi-benceno-sulfonilo y di-n-propil-amina en medio básico de hidróxido sódico; en el tercero consigue ácido para-di-butil-sulfamil-benzoico a partir de cloruro de ciano-benceno-sulfonilo y di-butil-amina con piridina, lo que va a producir para-di-butil-sulfamil-benzonitrilo, que por tratamiento posterior con éter isopropílico y calentamiento subsiguiente con un determinado volumen de hidróxido sódico al 10%, nos va a proporcionar el ácido sulfamílico perseguido: para-di-n-propil-sulfamil-benzoico.

Los productos obtenidos gracias al método expuesto en esta patente son, según se declara en la memoria, poco tóxicos, atraviesan fácilmente el torrente sanguíneo y

bloquean a nivel de los túbulos renales la eliminación de la penicilina y de otros medicamentos, permitiendo, de este modo, conseguir elevados niveles de concentración del medicamento en sangre, lo que produce efectos terapéuticos con dosis más pequeñas y en menor número. Además, las sustancias empleadas a tal fin hasta el momento, requerían el empleo de la vía parenteral, no siendo activas cuando se administraban *per os*; sin embargo, las sustancias cuya preparación son objeto de la presente patente de introducción, poseen la propiedad de que siendo administradas por vías distintas, son capaces de bloquear la eliminación de penicilina y otros medicamentos.

Hemos querido finalizar este capítulo de sulfamidas con esta patente, que bien podríamos considerarla como puente de unión entre las sulfamidas y las penicilinas, a las que abordaremos en el siguiente capítulo.

Las patentes españolas de sulfamidas: tablas

En la tabla que sigue presentamos una relación de las sulfamidas estudiadas, ordenadas siguiendo un orden creciente, en función del número de expediente de la patente.

Sulfamidas				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Hijos de Carlos Ulzurrum</i>	Madrid	147.841	Un procedimiento para elevar la solubilidad y suprimir al mismo tiempo la acción tóxica de los compuestos sulfanilamida	Introducción
<i>Hijos de Carlos Ulzurrum</i>	Madrid	147.842	Un procedimiento para obtener sulfonitrogenados de importancia terapéutica	Introducción
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	149.121	Perfeccionamiento en la obtención de p-amino-benceno-sulfamida	Invención
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	149.122	Perfeccionamiento para la hidrólisis de acetil-sulfamil-amida	Invención
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	Barcelona	151.821	Procedimiento de preparación del ácido sulfamido-fenil-azo-orto-oxi-benzoico, sus sales y derivados	Introducción
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	151.861	Procedimiento de obtención de medicamentos con función amida sustituida, o derivados de ellos	Invención
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	151.862	Procedimiento para la obtención de compuestos azoicos de acción selectiva contra los estreptococos y estafilococos	Invención
González Tánago, José; Zugaza Bilbao, Álvaro	Burgos	152.273	Procedimiento para la obtención de la 2-amino-piridina	Introducción
González Tánago, José; Zugaza Bilbao, Álvaro	Burgos	152.274	Procedimiento para la obtención de alquil-amidas del ácido piridín-3-carbónico	Introducción

González Tánago, José; Zugaza Bilbao, Álvaro	Burgos	152.275	Procedimiento para la obtención del cloruro y clorhidrato del cloruro del ácido piridín-3-carbónico	Introducción
González Tánago, José; Zugaza Bilbao, Álvaro	Burgos	152.276	Procedimiento para la obtención de la amino-benzol-4-sulfón-2'-amido-piridina	Introducción
<i>Productos Intermedios S.L.E.</i>	Rentería	152.589	Un nuevo procedimiento para la obtención de para-tiazolil-sulfamil-amida	Introducción
<i>Sociedad General de Farmacia S.A.</i>	Esplugas de Llobregat	152.807	Un procedimiento de fabricación de compuestos sulfamídicos solubles y que son terapéuticamente activos y casi atóxicos	Introducción
<i>Zeltia S.A.</i>	Porriño	153.777	Procedimiento industrial de alquilación de la función sulfonamida	Invención
<i>Zeltia S.A.</i>	Porriño	153.778	Procedimiento de obtención industrial de combinaciones azoicas que posean además la función sulfonamida en posición para el grupo azoico	Invención
<i>Zeltia S.A.</i>	Porriño	153.779	Procedimiento de fabricación industrial de cuerpos formados por sustitución del hidrógeno de la función amínica por radicales aromáticos en cuerpos que poseen además la función sulfonamida	Invención
<i>Zeltia S.A.</i>	Porriño	153.781	Un procedimiento de condensación de quinoleína, iso-quinoleína y piridina, así como sus derivados halogenados, nitrados y aminados con para-acetil-amino-benceno-sulfonamida	Invención
Serra, Clemente de	Bilbao	155.393	Procedimiento de obtención de polisulfuros aromáticos nitrados	Invención
Serra, Clemente de	Bilbao	155.394	Procedimiento de obtención de amino-benzol-sulfamidas	Invención
Serra, Clemente de	Bilbao	155.404	Procedimiento para obtener di-(amino-benzol-sulfón)-imidaz	Invención
Serra, Clemente de	Bilbao	155.405	Procedimiento de obtención de poli-sulfón-amidas de carácter medicinal	Invención
Mayol Villanueva, Manuel	Barcelona	155.831	Perfeccionamiento en la preparación de sulfazinas	Invención
<i>Instituto Farmacológico Latino S.L.</i>	Madrid	155.966	Procedimiento para obtener la reacción entre sulfo-halogenuros amino-benzénicos y aminas primarias sustituidas aplicables a la preparación de sulfamidas	Invención
<i>Sociedad General de Farmacia S.A.</i>	Esplugas de Llobregat	156.279	Procedimiento de preparación de combinaciones sulfamídicas de aminas piridínicas	Invención

Megías Fernández, Jacinto	Madrid	156.752	Procedimiento de obtención de derivados di-bromados en el núcleo de las sulfamidas	Invención
Megías Fernández, Jacinto	Madrid	156.754	Procedimiento de obtención de derivados amino-sulfamídicos cuya función amínica se bloquea por condensación de aldehídos	Invención
Roviralta Astoul, Raúl	Barcelona	157.509	Un procedimiento para la obtención de un derivado sulfanil-amídico	Invención
Roviralta Astoul, Raúl	Barcelona	157.510	Un procedimiento para lograr la solubilidad de aminas insolubles	Invención
Megías Fernández, Jacinto [<i>Instituto Llorente</i>]	Madrid	157.522	Un procedimiento para la preparación de la para-amino-sulfón-guanidina	Invención
<i>Primma S.A.</i>	Esplugas de Llobregat	158.355	Procedimiento para la obtención de derivados sulfamídicos conteniendo un núcleo tiazólico sustituido o no	Introducción
<i>Primma S.A.</i>	Esplugas de Llobregat	158.582	Procedimiento para la obtención de derivados sulfamídicos de aminas heterocíclicas	Introducción
<i>Primma S.A.</i>	Esplugas de Llobregat	158.594	Procedimiento para la obtención de derivados de tiazol y del 4-metil-tiazol terapéuticamente activos	Introducción
<i>Primma S.A.</i>	Esplugas de Llobregat	158.738	Procedimiento para la preparación de amino-benceno-sulfonil-guanidina y sus derivados	Introducción
Álvarez Fité, Emilio	Prat de Llobregat	160.645	Perfeccionamiento en la preparación de sulfazoles con dos heteroátomos	Invención
Montaner, Ramón de	Barcelona	161.055	Procedimiento para la obtención de nuevos productos derivados de las sulfamidas	Invención
Montaner, Ramón de	Barcelona	164.635	Mejoras en el procedimiento para la obtención de nuevos productos derivados de las sulfamidas, objeto de la patente principal 161.055	Certificado de adición
Roviralta Astoul, Raúl	Barcelona	164.876	Procedimiento para la obtención de 2-(p-aminobenceno-sulfonamida)-tiazol exenta de sustancias resinosas	Invención
<i>Laboratorio OM. Sociedad General de Farmacia</i>	España / Cuba	167.286	Nuevo procedimiento para la obtención de p-amino-bencen-sulfonamido-metilen-sulfonato de sodio	Invención
Abelló Pascual, Juan	Madrid	172.306	Un procedimiento de obtención de sulfanil-amidas	Invención
Guila Perelló, Miguel	Tarrasa	173.226	Procedimiento para la obtención industrial de sacarina	Invención
Giralt Domènech, Coloma	Badalona	179.972	Procedimiento para la fabricación del orto-toluol-sulfamida pura, necesaria en la obtención del ácido orto-sulfimido-benzoico	Invención

Gómez D' Calderón, Julio; Pedro Julve, Fernando de	Barcelona	180.769	Un nuevo procedimiento de obtención de orto-sulfimida-benzoica de gran rendimiento	Invención
Boix Güell, Rogelio	Manresa	182.320	Un nuevo procedimiento para la obtención de sulfimida benzoica	Invención
González Jáuregui, Manuel	Madrid	188.963	Procedimiento para la obtención de compuestos bisulfíticos de las bases de schiff derivadas de la diamino-difenil-sulfona	Introducción
Conesa Andreu, Vicente	Barcelona	191.199	Un procedimiento de obtención de una sustancia edulcorante de aplicación a usos terapéuticos, dietéticos e industriales	Invención
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	191.882	Un procedimiento para la obtención de 1-2-dicloro-éter para uso en la síntesis del 2-sulfanil-amido-tiazol o sulfatiazol	Invención
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	192.513	Recuperación de la 2-amino-piridina de líquidos residuales de la obtención de la sulfamido-piridina	Invención
Montaner Giraudier, Ramón de	Barcelona	192.849	Procedimiento para la obtención de derivados ftálicos de la mono-yodo-benceno-sulfamida	Invención
Palacios Moreno, Feliciano	Santa Coloma de Gramanet	194.029	Un procedimiento para la obtención de los complejos de hiposulfitos sulfamido-metálicos	Invención
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	197.070	Un procedimiento para la obtención de amidas de ácidos sulfónicos	Invención
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	197.072	Un procedimiento para la obtención de derivados sulfoamídicos	Invención
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	Barcelona	197.258	Un procedimiento de obtención de sulfomido-piridina	Invención
Morató S.A.	Barcelona	197.511	Un procedimiento de obtención de ácido ciclo-exil-sulfámico y de sus correspondientes sales para su utilización como edulcorantes	Introducción
Martí Camps, Juan; Alberti Gubern, José	Barcelona	198.785	Procedimiento de obtención de sulfamida insoluble	Introducción
Fabrica Española de Productos Químicos y Farmaceuticos S.A.	Lamiaco (Bilbao)	199.767	Un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos azoicos de aplicación terapéutica	Invención
Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos [FAES]	Bilbao	203.128	Un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos azoicos de aplicación terapéutica	Certificado de adición
Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos [FAES]	Bilbao	205.024	Un procedimiento de obtención de nuevos compuestos triacénicos de interés terapéutico	Invención
González Jáuregui, Manuel	Madrid	209.068	Nuevos derivados sulfamídicos mono- y dialquil sustituidos que contienen grupos carboxílicos	Invención
Roviralta Astoul, Raúl	Barcelona	210.480	Procedimientos de obtención de	Invención

			derivados de amins cíclicas de acción terapéutica	
Álvarez Fité, Emilio	Prat del Llobregat	210.512	Productos de condensación de derivados sulfonamídicos con los aldehídos	Invención
González Jáuregui, Manuel	Madrid	211.195	Un procedimiento de obtención de ácidos sulfamídicos	Introducción
Muller, Carlos E.A.	Barcelona	214.640	Procedimiento de obtención de amida del ácido 1-amino-benzol-4-sulfónico y de sus derivados sustituidos en el grupo amida de ácido sulfónico	Invención
Martí Camps, Juan	Barcelona	218.211	Procedimiento de obtención de la poli-oximetilen-sulfonamida	Invención
Monasterio Sánchez, Bernardo; Monasterio Sánchez, Antonio	Barcelona	220.193	Un procedimiento de obtención de un compuesto de condensación partiendo de tres moléculas de sulfatiazol y tres de formaldehído	Introducción
<i>Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas</i>	Barcelona	222.209	Un nuevo procedimiento para la obtención de sulfamidas	Invención
<i>Martín Cuatrecasas S.A.</i>	Barcelona	229.154	Nuevo método de preparación de sulfamidas	Invención
<i>Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas</i>	Barcelona	236.417	Un procedimiento para la preparación de un producto sulfamídico	Invención
<i>Industrias Universo S.A.</i>	Barcelona	239.112	Procedimiento para la obtención de un compuesto de adición de la hexametil-entretamina con la p-amino-benceno-sulfamida	Invención
Mayol Villanueva, Manuel	Barcelona	242.910	Mejoras en el objeto de la patente principal 155.831 por perfeccionamientos en la preparación de sulfazinas	Certificado de adición
Calzada Badía, José María	Barcelona	244.111	Un nuevo procedimiento para preparar la sulfo-metoxi-piridacina	Invención
Robert Mestre, José	Barcelona	246.128	Un procedimiento para la fabricación de nuevas sulfonamidas	Invención
<i>Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas</i>	Barcelona	246.746	Un perfeccionamiento del procedimiento de preparación de una sulfamida	Invención
Robert Mestre, José	Barcelona	250.598	Un procedimiento para la fabricación de un nuevo derivado sulfamídico	Invención

Sulfamidas				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Hijos de Carlos Ulzurrum</i>	147.841	20/01/1940	18/03/1941	16/09/1941
<i>Hijos de Carlos Ulzurrum</i>	147.842	20/01/1940	18/03/1941	16/09/1941
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	149.121	19/02/1940	08/10/1941	01/05/1942
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	149.122	19/02/1940	08/10/1941	01/05/1942
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	151.821	13/02/1941	09/06/1942	6/04/1943
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	151.861	03/02/1941	27/02/1941	6/04/1943
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	151.862	03/02/1941	27/02/1941	6/04/1943
González Tánago, José; Zugaza Bilbao, Álvaro	152.273	25/03/1941	01/07/1942	6/04/1943
González Tánago, José; Zugaza Bilbao, Álvaro	152.274	25/03/1941	01/07/1942	6/04/1943
González Tánago, José; Zugaza Bilbao, Álvaro	152.275	25/03/1941	01/07/1942	6/04/1943
González Tánago, José; Zugaza Bilbao, Álvaro	152.276	25/03/1941	01/07/1942	6/04/1943
<i>Productos Intermedios S.L.E.</i>	152.589	26/04/1941	20/07/1942	16/04/1943
<i>Sociedad General de Farmacia S.A.</i>	152.807	16/05/1941	03/08/1942	16/04/1943
<i>Zeltia S.A.</i>	153.777	17/07/1941	13/10/1942	6/04/1943
<i>Zeltia S.A.</i>	153.778	17/07/1941	13/10/1942	16/04/1943
<i>Zeltia S.A.</i>	153.779	17/07/1941	13/10/1942	6/04/1943
<i>Zeltia S.A.</i>	153.781	17/07/1941	13/10/1942	16/04/1943
Serra, Clemente de	155.393	20/12/1941	20/10/1942	16/04/1943
Serra, Clemente de	155.394	20/12/1941	20/10/1942	6/04/1943
Serra, Clemente de	155.404	20/12/1941	20/10/1942	16/04/1943
Serra, Clemente de	155.405	20/12/1941	20/10/1942	6/04/1943
Mayol Villanueva, Manuel	155.831	19/01/1942	25/03/1942	16/04/1943
<i>Instituto Farmacológico Latino S.L.</i>	155.966	20/01/1942	11/01/1943	6/04/1943
<i>Sociedad General de Farmacia S.A.</i>	156.279	07/03/1942	26/06/1942	6/04/1943
Megías Fernández, Jacinto	156.752	17/04/1942	09/02/1943	6/04/1943
Megías Fernández, Jacinto	156.754	17/04/1942	09/02/1943	6/04/1943
Roviralta Astoul, Raúl	157.509	15/06/1942	27/02/1943	6/04/1943
Roviralta Astoul, Raúl	157.510	15/06/1942	27/02/1943	6/04/1943
Megías Fernández, Jacinto [<i>Instituto Llorente</i>]	157.522	16/06/1942	27/02/1943	6/04/1943
<i>Primma S.A.</i>	158.355	06/08/1942	05/10/1942	6/04/1943
<i>Primma S.A.</i>	158.582	27/08/1942	23/03/1943	6/04/1943
<i>Primma S.A.</i>	158.594	28/08/1942	23/03/1943	6/04/1943
<i>Primma S.A.</i>	158.738	10/09/1942	25/03/1943	6/04/1943
Álvarez Fité, Emilio	160.645	10/03/1943	23/06/1943	01/07/1943
Montaner, Ramón de	161.055	12/03/1943	19/05/1943	01/09/1943
Montaner, Ramón de	164.635	22/01/1944	03/02/1944	16/02/1944
Roviralta Astoul, Raúl	164.876	19/02/1944	21/02/1944	16/03/1944
<i>Laboratorio OM. Sociedad General de Farmacia</i>	167.286	19/12/1944	19/12/1944	16/01/1945
Abelló Pascual, Juan	172.306	25/01/1946	26/01/1946	01/03/1946
Guila Perelló, Miguel	173.226	02/04/1946	15/04/1946	16/05/1946
Giralt Domènech, Coloma	179.972	02/10/1947	03/10/1947	16/11/1947
Gómez D'Calderón, Julio; Pedro Julve, Fernando de	180.769	03/12/1947	04/12/1947	16/01/1948
Boix Güell, Rogelio	182.320	29/01/1948	13/02/1948	01/04/1948
González Jáuregui, Manuel	188.963	07/07/1949	21/07/1949	16/09/1949
Conesa Andreu, Vicente	191.199	13/01/1950	14/01/1950	01/03/1950
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	191.882	17/02/1950	02/03/1950	16/06/1950
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	192.513	28/02/1950	05/03/1951	01/04/1951
Montaner Giraudier, Ramón de	192.849	25/04/1950	24/01/1951	16/02/1951
Palacios Moreno, Feliciano	194.029	24/07/1950	26/07/1950	16/10/1950
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	197.070	10/03/1951	24/10/1952	01/12/1952
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	197.072	10/03/1951	24/10/1952	01/12/1952

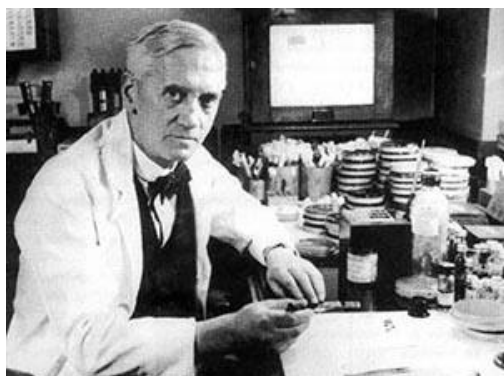
Andreu Miralles, José; Andreu Miralles, Juan	197.258	29/03/1951	24/10/1951	01/12/1952
Morató S.A.	197.511	21/04/1951	10/11/1951	16/12/1951
Martí Camps, Juan; Alberti Gubern, José	198.785	07/07/1951	01/11/1951	16/12/1951
Fabrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.	199.767	27/09/1951	29/02/1952	01/04/1953
González Jáuregui, Manuel	209.068	29/04/1953	07/06/1953	16/06/1953
Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos [FAES]	203.128	23/04/1952	16/01/1954	01/03/1954
Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos [FAES]	205.024	18/08/1952	15/02/1954	16/03/1954
Roviralta Astoul, Raúl	210.480	20/07/1953	12/09/1953	16/10/1953
Álvarez Fité, Emilio	210.512	15/07/1953	26/10/1954	01/12/1954
González Jáuregui, Manuel	211.195	09/09/1953	20/10/1953	16/11/1953
Muller, Carlos E.A.	214.640	08/04/1954	26/04/1955	01/06/1955
Martí Camps, Juan	218.211	27/10/1954	15/12/1954	16/01/1955
Monasterio Sánchez, Bernardo; Monasterio Sánchez, Antonio	220.193	17/02/1955	29/03/1955	01/05/1955
Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.	222.209	03/06/1955	25/10/1955	01/12/1955
Martín Cuatrecasas S.A.	229.154	11/06/1956	07/07/1956	01/10/1956
Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.	236.417	08/07/1957	30/09/1957	01/01/1958
Industrias Universo S.A.	239.112	06/12/1957	15/01/1958	01/06/1958
Mayol Villanueva, Manuel	242.910	27/06/1958	04/09/1958	01/01/1959
Calzada Badía, José María	244.111	30/08/1958	20/09/1958	16/01/1959
Robert Mestre, José	246.128	22/12/1958	30/12/1958	16/03/1959
Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.	246.746	24/01/1959	10/02/1959	16/05/1959
Robert Mestre, José	250.598	06/07/1959	12/09/1959	16/11/1959

Clasificación de las patentes de sulfamidas	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Amino-benceno-sulfamidas	18 [23.65 %]
2. Derivados halogenados de sulfamidas	5 [6.84 %]
3. Derivados tiazólicos de sulfamidas	8 [10.96 %]
4. Sulfazinas	11 [15.07 %]
5. Toluol-sulfamidas	7 [9.59 %]
6. Sulfamido-metoxi-piridacinas	4 [5.47 %]
7. Amino-sulfon-guanidinas	2 [2.74 %]
8. Aminosulfonas	1 [1.37 %]
9. Derivados de condensación sulfamido-aldehídos	2 [2.74 %]
10. Complejos hiposulfito-sulfamido-metálicos	1 [1.37 %]
11. Derivados amino-metilen-sulfónicos	6 [8.22 %]
12. Sulfamidas insolubles: polioximetilen-sulfonamida	2 [2.74 %]
13. Derivados sulfamídicos alquil y aril sustituidos	6 [8.22 %]
Total	73

4.2. Penicilinas

El 22 de septiembre de 1928, en el laboratorio de microbiología del hospital St. Mary de Londres, el halo de inhibición que un hongo contaminante produjo en una placa petri sembrada con un *Staphylococcus* fue observada por el médico escocés Alexander Fleming (1881-1955). Esta contaminación accidental y espontánea, en manos de un investigador con gran capacidad de observación e intuición, fue la chispa donde dio comienzo un largo camino en la terapéutica anti-infecciosa, poniéndose en marcha la que podríamos denominar como la ‘Era de los antibióticos’.

Fleming publicó sus observaciones en 1929, en el *British Journal of Experimental Pathology*³¹⁸. En 1939, esta publicación de Fleming interesó a Howard W. Florey (1898-1968), médico australiano y director de la *School of Pathology* de la Universidad de Oxford, de modo que formó equipo con Ernst Boris Chain (1906-1979), químico de origen alemán, el bioquímico inglés Norman G. Heatley (1911-2004), Edward P. Abraham y otros colaboradores³¹⁹, logrando obtener preparaciones de penicilina con actividad terapéutica anti-infecciosa; sus resultados los publicaron en *The Lancet*, en 1940³²⁰, corroborando que el hongo *Penicillium* crecía más rápidamente si al cultivo se le agregaba levadura de cerveza y comprobaron que se obtenían mejores resultados cuando la fermentación se producía en superficie, en platos poco profundos (*shallowdishes*).



Alexander Fleming en su laboratorio [arriba]
Placa sembrada por Alexander Fleming [derecha]
Sciencephoto Library



³¹⁸ FLEMING, Alexander. "On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenza". *British Journal of Experimental Pathology*, 10: 226-236. London, 1929.

³¹⁹ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (cf. págs. 406-407).

³²⁰ CHAIN, Ernst Boris; FLOREY, Howard Walter; GARDNER, Arthur D.; HEATLEY, Norman G.; JENNINGS, Margaret A.; ORR-EWING, Jena; SANDERS, A.G. "Penicillin as a chemotherapeutic agent". *The Lancet* 236: 226-228. London, 1940.

Al año siguiente, en 1941, este equipo, denominado ‘grupo de Oxford’, consiguió obtener suficiente cantidad de penicilina para realizar ensayos clínicos, publicando, en agosto de ese mismo año, los resultados obtenidos con los diez primeros casos observados³²¹. A pesar del interés y la utilidad de la penicilina como agente terapéutico en el tratamiento de las infecciones, fue difícil obtener una producción suficiente para su utilización a gran escala. Los laboratorios farmacéuticos británicos no centraron su atención en este tema, inmersos como estaban en otros objetivos demandados por la situación bélica provocada por la Segunda Guerra Mundial³²².

Fue en el verano de 1941 cuando Howard W. Florey decidió solicitar ayuda a las compañías farmacéuticas americanas y, bajo financiación de la fundación *Rockefeller*, salió hacia Estados Unidos junto a Normon G. Heatley (1911-2004), con sus cuadernos y unas muestras de *Penicillium* congelado. Allí se pusieron en contacto con Charles Thom, el micólogo que había identificado el hongo de Fleming como *Penicillium notatum*; éste les dirigió al *Northern Research Laboratory*, centro de investigación del Departamento de Agricultura, en Peoria (Illinois), vinculado al *National Center for Agricultural Utilization Research*, con amplia experiencia en procesos fermentativos. A propuesta de los investigadores del equipo de Peoria, se emplearon procedimientos de fermentación ‘en profundidad’ (*deep fermentation*), que permitían al hongo crecer en grandes tanques en lugar de los platos planos empleados en Inglaterra (*shallowdishes*), consiguiendo de este modo incrementar significativamente su rendimiento. También allí consiguieron obtener el sustrato idóneo para el cultivo del *Penicillium*, adicionando, al medio de cultivo, líquido obtenido de la maceración de los granos del maíz (*corn steep liquor*); se seleccionaron las cepas de hongos más adecuadas para la producción de penicilina con mayor productividad, que resultó ser un *Penicillium chrysogenum* encontrado en un melón cubierto de moho. Gracias a estos procedimientos se obtuvieron interesantes resultados de hasta 1.000 unidades de penicilina/mililitro³²³.

Florey volvió a Oxford en septiembre de 1941, pero Heatley permaneció en Peoria hasta diciembre; allí trabajó junto a A. J. Moyer, pero notando que la fluidez de su cooperación se iba deteriorando, Norman G. Heatley, saltó a la compañía *Merck & Co*, en Rahway (Nueva Jersey), de esta cooperación surgirían interesantes resultados, y no poca polémica.

³²¹ ABRAHAM, Edward; CHAIN, Ernst Boris; FLETCHER, C.M.; GARDNER, A.D.; HEATLEY, N.G.; JENNINGS, M.A.; FLOREY, Howard Walter. “Further observations on penicillin”. *The Lancet*, 238: 177-189. London, 1941.

³²² El 8 de abril de 1940 una flota de bombarderos alemanes pasaron sobre Oxford, Florey pensó que si Alemania invadía Gran Bretaña, deberían destruir registros y aparatos; a Heatley se le ocurrió preservar la cepa de *Penicillium notatum*, productor de la penicilina, frotando esporas del hongo en el forro de sus ropas. De allí el título de *The mold in Dr. Florey's coat*. Las esporas se frotaron en las ropas de Florey, Chain, Heatley y otras dos personas, si alguno escapaba podía reanudar el trabajo (cf. LAX, E. *The mold in Dr. Florey's coat. The story of the penicillin miracle*. New York: Henry Holt, 2004; pág. 126; MACFARLANE, G. *Howard Florey. The making of a great scientist*. Oxford: Oxford University Press, 1979; págs. 321-322).

³²³ PÉREZ TEIJÓN, Carlos José. *Las patentes de sulfamidas y penicilinas en los primeros años del franquismo (1939-1963)*. [Tesis doctoral dirigida por Antonio González Bueno]. Madrid: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, 2013.



Norman G. Heatley
Dunn School of Pathology,
University of Oxford.



Ernst Boris Chain
Getty Images



Howard Walter Florey
Dunn School of Pathology,
University of Oxford.

En 1942, la penicilina de producción industrial, obtenida por *Merck & Co*, pudo ser ensayada en el *Yale-New Haven Hospital* de Connecticut, con gran éxito en sus resultados, logros que interesaron, en gran manera, a las compañías farmacéuticas americanas. El director del *Committee on Medical Research*, Dr. Richards, tras entrevistarse con Florey, impulsó una reunión entre los representantes gubernamentales y los responsables de investigación de los principales laboratorios farmacéuticos: *Merck & Co.*, *Squibb & Sons*, *Pfizer & Co.*, y *Lederle Laboratories*; después de algunas reuniones, *Merck*, *Squibb* y *Pfizer* llegaron a un acuerdo de colaboración para la obtención de penicilina en plantas de producción industrial³²⁴. Gracias a los procesos de fermentación sumergida se consiguieron altos rendimientos en la producción de penicilina³²⁵.

Esta penicilina sirvió en buena medida para salvar muchas vidas, no solo de civiles, sino también de los muchos heridos de las tropas aliadas, que cayeron en el frente en la Segunda Gran Guerra. Los éxitos obtenidos en el tratamiento de las infecciones con esta nueva y ‘milagrosa’ droga fueron reconocidos tanto por la opinión pública como por la comunidad científica³²⁶, otorgándose el Premio Nobel de Fisiología y

³²⁴ En 1944, *Pfizer* llegó a ser la compañía productora de penicilina más grande del mundo, fabricaba 100.000 millones de UI al mes (Cf. RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008; págs. 413-414).

³²⁵ De acuerdo con los datos proporcionados por COWEN David L.; SEGELMAN, Alvin B. *Antibiotics in historical perspective*. [S.l.]: Merck Sharp & Dohme International, 1981 (pág. 155), en el primer semestre de 1943, la producción total de penicilina americana fue de 800 millones de unidades; en el segundo semestre la producción superó los 20 billones de unidades; en 1944 se alcanzaron los 1.663 billones de unidades y, en 1945, se produjeron 6.800 billones de unidades. La ‘unidad’ de penicilina queda definida como la cantidad de penicilina presente en una solución capaz de producir la inhibición del crecimiento de una colonia estafilocócica en 25 mm alrededor del tubo en que esta solución está integrada; es el equivalente a 0,0006 mg de penicilina G sódica pura.

³²⁶ ÁLVAREZ-SIERRA, J. *Lo que cura la Penicilina. Presente y porvenir de una droga mágica*. Madrid: Afrodisio Aguado, 1944; MASTERS, David. *Miracle drug*. London: Eyre & Spottiswoode, 1946.

Medicina en 1945, a propuesta del Instituto *Karolinska*, a Alexander Fleming, Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey, por el descubrimiento de la penicilina.



Producción de penicilina en el laboratorio
Tanya Lewis, Livescience



Producción industrial de penicilina
Fotografía de Fritz Goro, Getty Images

El Gobierno de España aprobó, en septiembre de 1948, un decreto por el que se declaraba la producción de penicilinas como de interés nacional³²⁷ y se convocaba un concurso para adjudicar las fábricas dedicadas a su producción. Con el fin de adquirir la preparación técnica necesaria para la creación de una fábrica de penicilinas en España, la empresa *Química Comercial Farmacéutica* -que había sido propiedad de *Bayer*-, perteneciente al grupo de industrias químico-farmacéuticas del *Banco Urquijo*, envió a *Merck & Co*, en New Jersey (USA), a Antonio Gallego, catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid. Allí, Gallego firmó, en nombre del *Banco Urquijo*, un acuerdo con *Merck & Co*. para la construcción de una fábrica de penicilinas en España y la colaboración científico-técnica entre ambas partes³²⁸; de este acuerdo surgió la *Compañía Española de Penicilinas y Antibióticos* (CEPA), de la que Antonio Gallego sería su director hasta la década de los años setenta. CEPA comenzaría, en 1951, a fabricar penicilina G con patente de *Merck & Co*.

Otra adjudicación para fabricar penicilina recayó en un consorcio formado por los laboratorios *Llorente*, *Zeltia*, *Abelló*, *Ibis* y *Leti-Uquifa*, de donde se formó una nueva empresa: *Antibióticos S.A.*, a cuyo frente figuró como gerente Federico Mayor Domingo que hasta entonces había desempeñado igual cargo en *Leti-Uquifa*.

En 1952 se autorizó, tanto a CEPA como a *Antibióticos S.A.*, la fabricación de estreptomicina en España, CEPA hizo lo propio, también bajo patente de *Merck & Co*. La producción de antibióticos por CEPA se fue ampliando con patentes de distintas empresas farmacéuticas extranjeras: en 1954 adquirió la de *Biochemie GmbH* para fabricar penicilina V y la de *Prodotti-Terapeutici S.A.* para producir cloro-tetraciclina. En 1970 compró a *Prodotti-Terapeutici S.A.* la patente para fabricar eritromicina y, en 1972,

³²⁷ Decreto de 01/09/1948 relativo a la declaración de la fabricación de la penicilina como de 'interés nacional' (BOE 06/10/1948).

³²⁸ Sobre Antonio Gallego, y su labor en la industria farmacéutica española, cf. RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl. *Farmacia e industria la producción de los primeros medicamentos en España*. Uriach, Cambroner, Gallego. Tres Cantos [Madrid]: Nívola, 2004.

empezó a fabricar ácido 6-amino-penicilánico (ampicilina y sus sales) con patente japonesa, de *Yamanuchi Pharmaceutical Ltd.*

Las autoridades políticas habían impuesto a las industrias que ostentaban el oligopolio de la comercialización de la penicilina, la obligación de contribuir con una aportación económica a la investigación científica y técnica como parte de la política industrial. Estas cantidades, entre el 0,5% y el 1% de las ventas anuales, consideradas como 'donativos', resultaban en realidad impuestos encubiertos -las exacciones parafiscales- que eran aportadas anualmente, desde mediados de la década de los años cuarenta, al Patronato 'Juan de la Cierva' del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), dedicado a la investigación, cuyo presidente era, en aquellos momentos, el también presidente del INI, Juan Antonio Suances, resultando de este modo, estas partidas económicas, una de las principales fuentes de ingresos del CSIC.

Con el fin de cumplir con esta obligatoriedad contributiva, y a la vez atender a los propios intereses de CEPA y de las empresas químico farmacéuticas del *Urquijo*, se promovió la creación del *Instituto de Farmacología Española* (IFE), cuyo director fue, desde su creación en 1950, Antonio Gallego, que también ocupaba el cargo de director de CEPA. Este Instituto surge como un centro de investigación financiado por empresas del grupo *Urquijo*. CEPA compartió con IFE no solo a su director, sino también sus locales en la calle Méndez Álvaro de Madrid hasta 1954, así como su colaboración técnica a lo largo de toda su andadura. De esta forma se administraban directamente los fondos que la política económica e industrial autárquica había previsto que se pusieran a disposición del Patronato 'Juan de la Cierva', cumpliéndose con la obligación impuesta a CEPA en su creación, de fomentar el desarrollo de la investigación. El *Banco Urquijo* convertía así una obligación fiscal en un proyecto directamente relacionado con sus intereses industriales.

En 1953 el *Instituto de Farmacología Española* (IFE) llegó a un acuerdo con *Merck & Co.* para realizar conjuntamente un programa de investigación de nuevos antibióticos, fruto de esta colaboración fue la obtención de neomicina a partir de cepas de actinomicetos. En 1954 se firmó un convenio entre la Universidad de Madrid y el IFE por el que, a cambio de unos locales cedidos por la Universidad al IFE, ésta recibiría apoyo a la investigación por parte del Instituto. De este modo el IFE se trasladó a la Facultad de Medicina de Madrid y se establecería un interesante acuerdo que iba a redundar en un estímulo directo a la investigación. El IFE editó, desde 1953, su propia revista: *Anales del Instituto de Farmacología Española*, también dirigida por Antonio Gallego.



Antonio Gallego Fernández (1915-1992)
Fotografía, 18/03/1975
Archivo de la Real Academia Nacional de Medicina

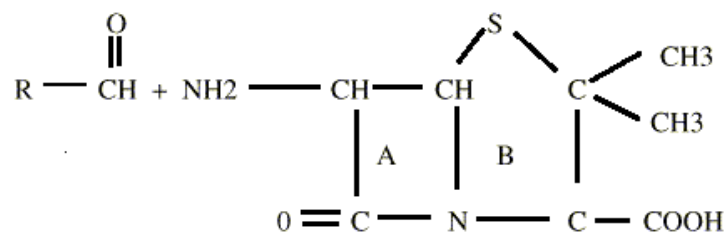
En 1969 el acuerdo con *Merck & Co.* (entonces ya transformada en *Merck, Sharp & Dhome*) condujo a la obtención de un nuevo antibiótico, la fosfomicina, de nombre comercial 'Fosfocina', obtenido a partir de cultivos de *Streptomyces* y anunciado por CEPA como el primer antibiótico español, descubierto y desarrollado por CEPA y MSDRL (*Merck, Sharp & Dhome Research Laboratories*) y fabricado en sus factorías de Aranjuez (España). CEPA, de este modo, se convirtió en una de las industrias españolas más productivas.

PATENTES ESPAÑOLAS DE PENICILINAS

Las penicilinas son un conjunto de antibióticos de origen natural y semi-sintético que pertenecen al grupo de los beta-lactámicos. La mayoría de las penicilinas tienen como núcleo fundamental al ácido 6-amino-penicilánico (6-APA), que es el resultante del acoplamiento de un anillo beta-lactámico y otro tiazolidínico y cuya integridad es indispensable para la actividad antibacteriana de la molécula³²⁹, de tal modo que si, por medio de la adicción de ácidos o enzimas, provocamos la ruptura del mismo, se produce la pérdida total del efecto terapéutico³³⁰.

³²⁹ LORENZO-VELÁZQUEZ, Benigno. *Farmacología y su proyección a la clínica* [13ª edición]. Madrid: Oteo, 1976 (cf. pag. 908-909).

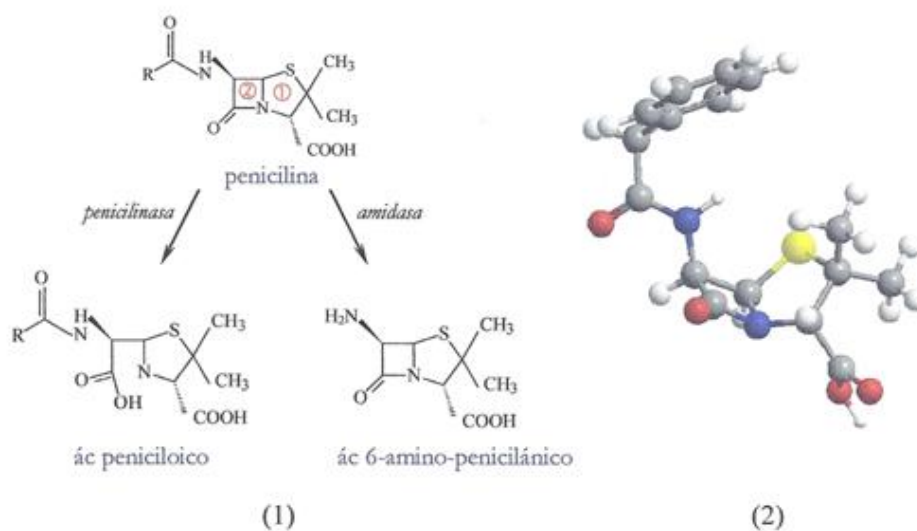
³³⁰ BAER, Ted A.; MERTESY, Mathias P. "Penicillinase inhibition". *Journal of Medicinal Chemistry*, 16: 85-87. Washington DC, 1973.



A: Anillo β lactámico
B: Anillo de tiazolidina
R: Cadena lateral

Estructura de una penicilina (*fide* LOZANO VALDÉS *et als.*, 1998, pág. 28)

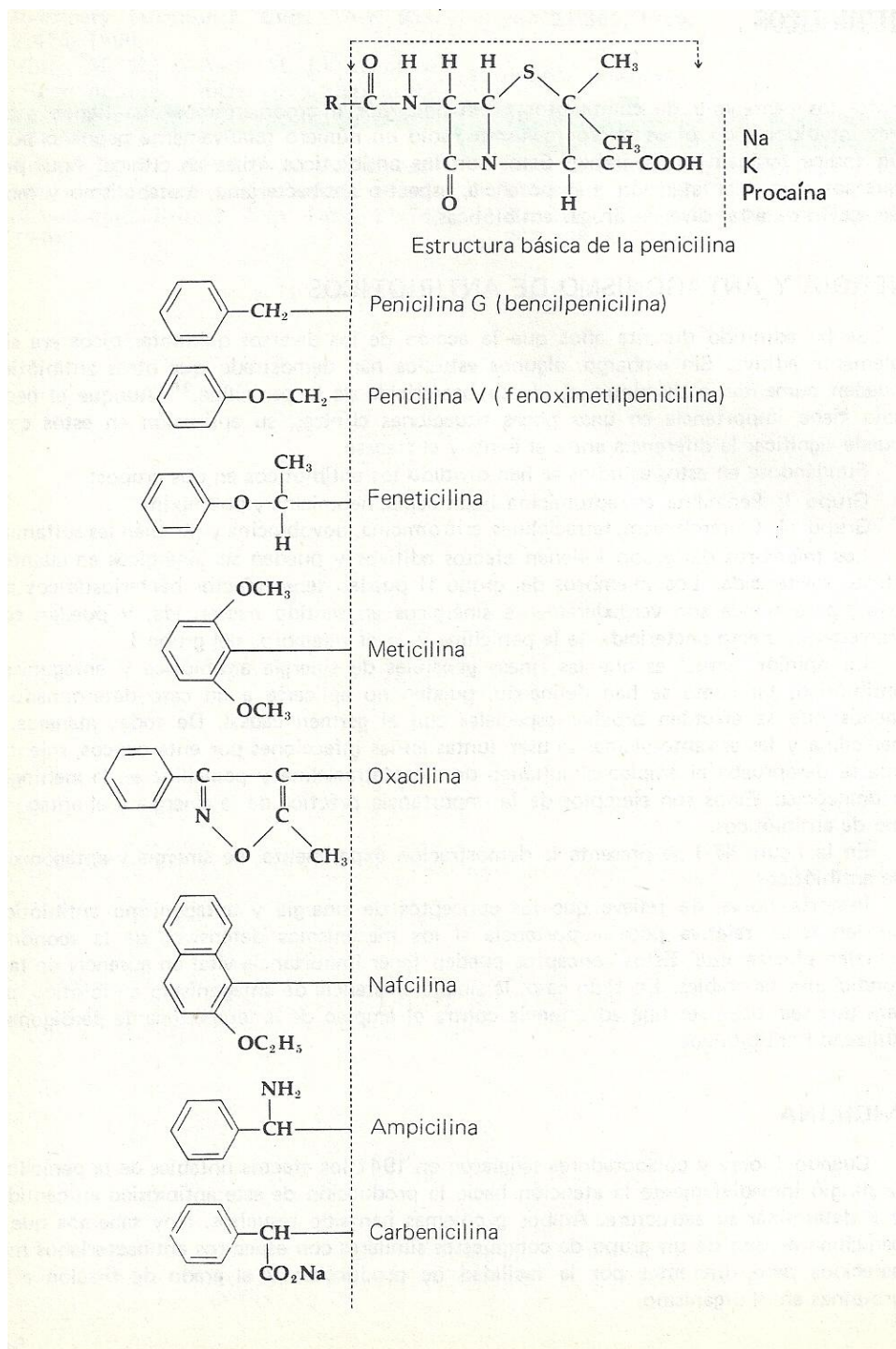
El propio núcleo de la penicilina es el elemento estructural fundamental para su actividad biológica.



Estructura básica de la penicilina, con sus dos anillos, tiazolidínico y β -lactámico (1).

Estructura tridimensional de la penicilina (2) [*vide* BENITO PEÑA, 2006, pág. 15).

Las penicilinas difieren, unas de otras, por sustituciones en la cadena lateral de su grupo amino, estos cambios pueden inducir modificaciones en la actividad antibacteriana y en las propiedades farmacocinéticas.



Sustituciones en la cadena lateral del grupo amino, en las penicilinas
(*vide* GOTH, 1973, pág. 566)

Los compuestos de origen natural son producidos por diferentes especies de *Penicillium*; de todas estas primitivas penicilinas, la bencil-penicilina o penicilina G ha sido la más utilizada por su actividad y ventajas a la hora de su producción industrial, sin embargo, su inactividad por vía oral, su sensibilidad a la penicilinasas, su reducido espectro de acción (ya que no es activa frente a *Gram* negativos), así como la producción de resistencias, ha dirigido la investigación hacia la búsqueda de compuestos que solventaran estas limitaciones.

Esto, unido al hecho de que se consiguiera la obtención del ácido 6-amino-penicilánico con rendimientos industriales³³¹, impulsó las investigaciones con el objeto de conseguir productos de síntesis con ventajas sobre las penicilinas naturales, así se lograron las penicilinas semi-sintéticas. Estas penicilinas semi-sintéticas pueden clasificarlas en:

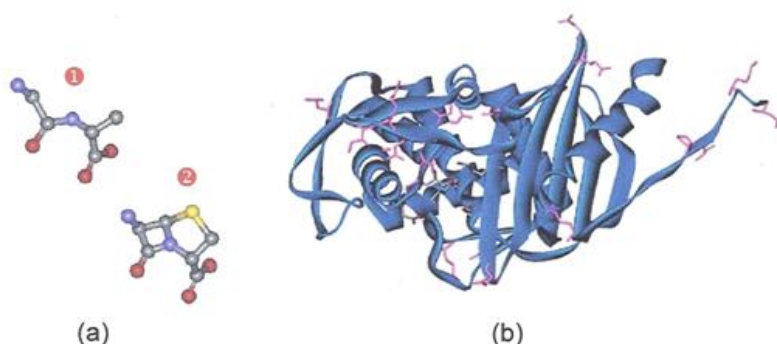
1. Penicilinas semi-sintéticas ácido-resistentes: farmacológica y terapéuticamente son semejantes a la bencil-penicilina, también son sensibles a las beta-lactamasas y penicilinasas; pero con la gran ventaja de ser penicilinas resistentes a los ácidos del jugo gástrico, por lo que son activas por vía oral. Dentro de este grupo se ubican la fenoximetil-penicilina o penicilina V y sus sales, en especial la cálcica, la fenoxietil-penicilina o feneticilina, fenoxipronil-penicilina o propicilina, la fenoxibencil-penicilina o fenpenicilina.

2. Penicilinas semi-sintéticas penicilinasas-resistentes: tienen la ventaja de ser activas frente a gérmenes productores de penicilinasas, pero no son activas por vía oral. En este grupo figura dimetoxifenil-penicilina o 'meticilina'.

3. Penicilinas semi-sintéticas resistentes a los ácidos y a la penicilinasas: son activas por vía oral; incluye los derivados isoxazolidínicos, como la oxacilina, la cloxacilina (derivado clorado de la oxazcilina), la dicloxacilina (derivado diclorado de la oxacilina), la flucloxacilina, la difenicilina o bifenilil-penicilina y la nafcilina o etoxinaftamido-penicilina.

4. Penicilinas semi-sintéticas de amplio espectro: su principal ventaja es que también son activas frente a los gérmenes Gram negativos. Entre las penicilinas de este grupo destacan la alfa-amino-bencil-penicilina o ampicilina, la 6- α -amino-p-hidroxifenil-acetamido-penicilina o amoxicilina, la pivampicilina, la carbenicilina y la ticarcilina, entre otras.

El mecanismo de acción de las penicilinas se basa en que actúan sobre la pared bacteriana favoreciendo la lisis osmótica de la bacteria durante su multiplicación, inhibiendo el proceso de transpeptidación necesario para la síntesis del peptidoglicano de la pared bacteriana.



(a) Semejanza estructural entre el sistema β -lactámico (2) y la secuencia terminal D-alanil-D-alanina del peptidoglicano de la pared bacteriana (1). / (b) Estructura tridimensional de una proteína fijadora de penicilina (PBP) (*fide* BENITO PEÑA, 2006, *cf.* pág. 17).

³³¹ BATCHELOR, F.R.; DOYLE, F.P.; NAYLER, J.H.C.; ROLINSON, G.N. "Synthesis of penicillin-6-amino-penicillanic acid in penicillin fermentation". *Nature*, 183: 257. London, 1959.

Entre la documentación conservada en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y marcas (AHOEPM), correspondiente al periodo en estudio, hemos recogido un total de 29 patentes presentadas por solicitantes españoles que mostraron su interés en el desarrollo de nuevos procedimientos relacionados con el avance, tanto en los conocimientos como en el desarrollo industrial del mercado, de las penicilinas. De acuerdo a los contenidos técnicos observados, estructuramos y clasificamos las patentes recogidas en los siguientes seis bloques:

- a. Sistemas de producción de extractos penicilínicos.
- b. Procedimientos de estabilización de los caldos penicilínicos.
- c. Ésteres de la penicilina.
- d. Penicilinas de acción retardada.
 - a. Penicilina G- procaína o benzil-penicilina-procaína.
 - b. Penicilina G insoluble de preparación extemporánea.
 - c. Penicilinas resistentes a la penicilinasasa.
 - d. Derivados dibencil-etileno-diamínicos de la penicilina.
 - i. Derivados bencil-penicilina-benzatina.
 - ii. Derivados fenoxi-metil-penicilina-benzatina.
 - e. Sales estables de penicilina: sal bis-(fenil-metilen-amino)-etano de la penicilina.
- e. Asociaciones de penicilina con otros compuestos de actividad terapéutica.
 - a. Complejos penicilina-antitoxinas.
 - b. Penicilinas asociadas a sulfamidas.
 - c. Complejos penicilina-quinina.
- f. Formas farmacéuticas especiales.

4.2.a. Sistemas de producción de extractos penicilínicos

Destilerías Aromáticas S.L.

La primera patente de penicilinas presentada por un solicitante español ante el registro de la propiedad industrial, data de 1945 y se trata de un “Procedimiento para la obtención de la Penicilina y otras drogas medicinales, partiendo de microorganismos llamados hongos”³³², y fue solicitada, no por un laboratorio farmacéutico, sino por la empresa *Destilerías Aromáticas S.L.*, entidad bilbaína dedicada a la industria viti-vinícola; en la patente se describen los cuatro pasos fundamentales en el proceso de obtención de la penicilina: fermentación, estabilización, depuración y concentración hasta sequedad, procediéndose finalmente a la valoración del producto en unidades Oxford³³³.

³³² AHOEPM, patente de invención 169.274, a favor de la entidad *Destilaciones Aromáticas S.L.*; la memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, está firmada en Madrid, a 17/03/1945; fue concedida el 20/03/1945. De ella ya dio cuenta PÉREZ TEIJÓN, Carlos José. *Las patentes de sulfamidas y penicilinas en los primeros años del franquismo (1939-1963)*. [Tesis doctoral dirigida por Antonio González Bueno]. Madrid: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, 2013.

³³³ La Unidad Oxford se define como la cantidad mínima de penicilina que, disuelta en 50 ml de caldo de carne, inhibe completamente el desarrollo de un cultivo de *Staphylococcus aureus*.

La fermentación se efectúa en depósitos cilíndricos, alargados, de acero vitrificado, que llevan miras de cristal a todo lo largo para verificar el proceso continuamente, dentro de estos depósitos esterilizados se vierte, a través de un tubo de alimentación, el cultivo sobre el que ha de actuar el *Penicillium notatum*; se trabaja a 120º C sobre una preparación glucosada, ligeramente ácida y con una cantidad de sales fosfato-amoniacaes determinada. A continuación se refrigera externamente para bajar la temperatura a 25-30º C y se incorpora asépticamente el hongo por inyección del mismo, la presión se mantiene a 1 atmósfera durante todo el proceso de fermentación. Antes de 48 horas estará fermentada toda la masa.

“... 20 gramos de micelos con esporas penicilínicas o de otros hongos, son suficientes para dejar fermentada en menos de 48 horas una masa de 100.000 litros...”

La siguiente etapa de estabilización comienza cuando la fermentación del hongo llega a su punto culminante; antes de que degenere en fermentaciones secundarias alcohólicas, se trata el líquido filtrado asépticamente con alcoholes o ésteres que paralizan la fermentación.

Se prosigue con un proceso de depuración, ya que lo que se pretende obtener es un producto medicinal e inyectable, para ello se trata la linfa obtenida en los procesos anteriores con ésteres neutros, como el acetato de amilo, consiguiéndose, de este modo, disolver y arrastrar los contaminantes gómicos y resínicos que pudieran contener.

Continúa el procedimiento con una concentración de la linfa purificada en potentes aparatos de vacío de acero vitrificado y a bajas temperaturas. Se vigilará tomando muestras frecuentemente, cuando la concentración llega al punto conveniente, se inyecta una solución esterilizada de sales sódicas y se concentra hasta sequedad. Finalmente se hace una valoración del producto obtenido en unidades Oxford y a su envasado.

Laboratorios Reunidos S.A.

A finales de 1949, el día 3 de diciembre, la empresa madrileña *Laboratorios Reunidos S.A.*, por medio de la solicitud de registro de la patente de invención correspondiente, reivindicaba el privilegio exclusivo de fabricación, venta y explotación industrial sobre “Un procedimiento de fabricación de antibióticos por cultivo de los mohos en un medio químico sintético”³³⁴.

Se trataba de un método que pretendía mejorar la fabricación de los antibióticos cultivando el moho en un medio totalmente sintético, que proporciona mayores rendimientos y puede utilizarse en cualquiera de las condiciones de cultivo del moho: en tina, frasco, columna o inmersión

³³⁴ AHOEPM, patente de invención 190.668, a favor de la entidad *Laboratorios Reunidos S.A.*, solicitada para su explotación en España y sus colonias, por un periodo de veinte años, según determinaba el Estatuto de la Propiedad Industrial vigente. La patente presentada está expuesta en una memoria descriptiva formada por ocho páginas mecanografiadas por una sola cara, está presentada y firmada en Madrid el 03/12/1949, se concedió la patente el 05/12/1949 y se publicó el 16/01/1950.

Comienza la memoria con una exposición sobre la situación de la producción de antibióticos imperante en la época y la evolución de la misma; ya es sabido que el cultivo de ciertos mohos, principalmente de *Penicillium notatum*, en un medio de cultivo adecuado y a determinada temperatura origina, como producto de su metabolismo, sustancias terapéuticamente activas con propiedades antibióticas. En el caso del *Penicillium notatum*, estas materias están formadas por un conjunto de compuestos orgánicos de estructura similar, que se diferencian entre sí solamente por la cadena lateral que presenta cada una.

Los solicitantes, con la presentación de su patente, pretenden perfeccionar el método de fabricación de los antibióticos, rentabilizarlo y obtener más rendimiento, prescindiendo del líquido de maceración del maíz; para ello proponen cultivar el moho en un medio totalmente sintético, al que denominan ‘medio básico’, al cual le añaden determinadas sustancias, que van a proporcionar la obtención del antibiótico con un mayor porcentaje del número de unidades Oxford frente a métodos anteriores; además este invento puede aplicarse a cualquiera de las formas de cultivo del moho.

Según sus investigaciones, si al medio básico sintético se le agregan una o varias sustancias en cuya fórmula figura el radical R. integrado en la cadena lateral de las β -lactamas derivadas de la d-dimetil-cisteína y del ácido penáldico, unido a un radical orgánico, que puede ser un ácido carboxílico, un aldehído, un grupo metil-amina o cualquier otro grupo que pueda convertirse fácilmente en uno de los citados, y carente de toxicidad para el moho, se aumenta notablemente la producción del antibiótico. Entre estas sustancias citan las siguientes: β -fenil-etil-amina, β -para-hidroxi-fenil-etilamina, β -fenil- α -alanina, ácido fenil-pirúvico, fenil-acetonitrilo, fenil-acetamidina, fenil-acetil-glicina, ácido fenil-acético, fenil-acetamida, y fenil-acetaldehído, empleándose las sales correspondientes en el caso de tratarse de un ácido o una base.

Comprobaron, además, que se podía aumentar, aún más, el rendimiento del antibiótico si al medio de cultivo básico, enriquecido con una o varias de las sustancias citadas anteriormente, se le agregaban uno o más productos de la hidrólisis de proteínas de origen animal o vegetal, como la caseína o la zeína. Posteriormente llegaron a la conclusión de que todavía podían aumentar más el rendimiento en unidades del antibiótico, si además de los compuestos mencionados, llevando o no, uno o más productos de la hidrólisis de proteínas, se añadía al medio de cultivo un aminoácido sulfurado, cistina, o un producto de su reducción, cisteína, o ambos conjuntamente, o bien uno o más productos de la hidrólisis de proteínas ricos en aminoácidos sulfurados como cistina, cisteína o ambas sustancias a la vez.

A título de explicación, finalizan la exposición de la memoria con tres ejemplos donde describen el procedimiento operativo y señalan la notable mejoría en los resultados obtenidos con el nuevo método; así, por ejemplo, si con un cultivo del moho en el medio básico, compuesto de hidratos de carbono, sales nutritivas inorgánicas, productos de la hidrólisis de proteínas y ácido bórico, ajustando a un pH de 5,5; a los 6, 7, 8, 9 y 11 días de incubación se obtenían respectivamente 31, 50, 63, 55 y 44 unidades Oxford; según los investigadores, este rendimiento se podía mejorar notablemente con la adición al medio de la sustancia, citada en el ejemplo, β -cloruro ácido de fenil-etilamina, con la que se producirían respectivamente: 80, 100, 123, 110 y 128 unidades Oxford de penicilina por centímetro cúbico.

Antibióticos S.A.

Con fecha 14 de septiembre de 1955, los laboratorios madrileños *Antibióticos S.A.* solicitaron patente de invención para proteger un “Nuevo procedimiento de obtención de penicilinas por fermentación”³³⁵.

Las penicilinas bio-sintéticas podían fabricarse gracias a la adición de precursores a los caldos de fermentación del hongo *Penicillium*, lo que permitía dirigir el proceso hacia la producción del tipo de penicilina deseado. Hasta el momento se habían utilizado como precursores compuestos puros, entre los más usados citan al ácido fenil-acético, sus sales alcalinas, ésteres y amidas, así como sus sales con diversos aminoácidos. Para trabajar con estos precursores era necesario el aislamiento y purificación de los mismos, operación laboriosa y que presenta grandes dificultades, sobre todo en el caso de los aminoácidos.

Los autores presentan un procedimiento mediante el cual se pueden obtener penicilinas por fermentación, con la peculiaridad de que al caldo de fermentación no se le añade, como precursor, el producto puro, sino un complejo, que no responde a una fórmula química definida, resultante de tratar uno o varios sustratos nitrogenados con el cloruro del precursor seleccionado, para dirigir el proceso de fermentación del hongo hacia la producción de la penicilina que se desea conseguir; sin que sean necesarios los procesos de aislamiento y purificación del precursor.

Los productos complejos que emplean como precursores se obtienen tratando el sustrato nitrogenado, utilizado como alimento por el hongo (entre ellos el *corn steep*, los hidrolizados de caseína o los hidrolizados de residuos de matadero: de bazo, pulmón e hígado, tanto vacunos como bovinos), con los cloruros de los ácidos fenil-acético, p-hidroxifenil-acético o fenoxi-acético, de modo directo, sin aislamiento posterior de ningún derivado de los ácidos mencionados. Finaliza el expediente con la exposición detallada del procedimiento, mediante un ejemplo:

“Ejemplo: A un tanque de acero de unos 2.000 litros de capacidad, cerrado y provisto de agitación, aireación y dispositivo de enfriamiento, se transvasan 1.400 litros de medio de cultivo de la siguiente composición: corn steep liquor 5.6%, lactosa 2%, CO₃Ca 0,24%, aceite antiespuma 0,33%, agua c.s.p. 100 cc., buffer de fosfatos c.s. para ajustar el pH a 6 antes de la esterilización.

El medio se esteriliza con vapor a 120° C., temperatura que se mantiene durante una hora, enfriándolo después hasta los 24° C., a cuya temperatura se siembra con una suspensión de esporas de *Penicillium chrysogenum*. Se agita el medio y manteniendo una temperatura de aireación intensa de unos 1.200 a 1.400 litros/minuto, se continúa el proceso durante 40-48 horas, al cabo de las cuales se siembra con el contenido de este tanque otro que previamente se habrá cargado con 18.000 litros del siguiente medio: corn steep liquor 6%, lactosa 4,7%, CO₃Ca 0,8%, aceite antiespuma 0,2%, agua c.s.p. 100 cc.

³³⁵ AHOEPM, patente de invención 223.974, solicitada por *Antibióticos S.A.* el 14/09/1955, a través de una memoria de cinco hojas, escritas a máquina y firmadas en Madrid. La patente fue concedida el 07/11/1955 y su publicación se hizo efectiva el 16/12/1955.

A lo que después se adicionarán, previa esterilización por calefacción a 115º C durante media hora y siguiendo para la adición una técnica aséptica, 180 litros de ‘corn steep’ tratado con cloruro fenoxiacetilo.

La fermentación se continúa durante 100 a 130 horas, alcanzándose un rendimiento en los caldos de 1.800-2.000 U/ cm³, de las cuales un 70% (o porcentajes superiores) son debidas a la fenoximetilpenicilina que contienen, como puede demostrarse por el análisis cromatográfico sobre papel siguiendo las técnicas conocidas...”

4.2.b. Procedimientos de estabilización de los caldos penicilínicos

Julián Carlavilla del Barrio y Miguel Benois

El 31 de marzo de 1947, el empresario español Julián Carlavilla del Barrio junto al industrial de origen ruso Miguel Benois, presentaron una solicitud de patente de invención por 20 años sobre un “Procedimiento de estabilización de la Penicilina para preparados de uso externo”³³⁶.

Siendo ya de todos conocida la aplicación de la penicilina para el tratamiento de infecciones sistémicas y sabiendo que se empezaba a aplicar en procesos bacterianos de la piel (granos, erupciones, acné y otras afecciones dérmicas), de cara a la preparación de cremas o pomadas de uso externo, para el tratamiento de procesos bacterianos dermatológicos, se presenta en esta memoria un proceso de estabilización de este antibiótico, obtenido del caldo penicilínico mediante cultivo sintético ‘Czapek-Dox’, por medio de la adición de lanolina y grasas hidrogenadas a las cremas o pomadas de penicilina, que formarán un tampón con la penicilina de modo que ésta permanezca en estado activo durante el tiempo requerido por las exigencias del comercio, a la temperatura ambiente y sin necesidad de conservarse en envases herméticos.

Hasta el momento, el principal problema de este tipo de preparados de penicilina residía en su inestabilidad. Una vez preparada una disolución de penicilina había que conservarla en cámaras frigoríficas a temperaturas por debajo de 10º C y, para su empleo, las disoluciones tenían que ser preparadas diariamente. Tratándose de pomadas, conservadas entre 5º C y 10º C y en oscuridad, mantienen su actividad no más de tres semanas. Esto complica mucho la cadena de distribución y los requerimientos comerciales; con el procedimiento presentado por los solicitantes se consigue, según sus autores, solventar esta dificultad.

Se procede del siguiente modo: se obtiene un caldo penicilínico tras siembra en medio de cultivo sintético de ‘Czapek-Dox’³³⁷, a continuación, y sin demora, se extrae el

³³⁶ AHOEPM patente de invención 177.419 a favor de Julián Carlavilla del Barrio, ‘súbdito español’ y Miguel Benois, ‘súbdito ruso’, residentes en Madrid. La memoria se solicitó en Madrid, donde se firmó el 31/03/1947, la autorización se concedió el 30/06/1947 y la publicación se hizo efectiva el 01/10/1947.

³³⁷ Este método, utilizado por algunas instalaciones hospitalarias para lograr conservar la actividad de la penicilina durante un tiempo mayor del habitual, fue dado a conocer por SANDERCROFT, R.M. “The production and assay of crude penicillin filtrate in the hospital laboratory”. *Bulletin of the Institute of Medical Laboratory Technology*, [Monographs, 1944]: 56-58. London: Institute of Medical Laboratory Technology, 1944; más información en PÉREZ TEJÓN, Carlos José. *Las patentes de sulfamidas y penicilinas en los primeros años del franquismo (1939-1963)*. [Tesis doctoral dirigida por Antonio González Bueno]. Madrid: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, 2013 (cf. pág. 349).

principio activo, la penicilina, que solo sería estable por algunos días, sin embargo los investigadores mantienen que, usando grasas con fosforo o azufre, éstas forman un tampón para aumentar la pervivencia de la penicilina.

Así preparan una crema o pomada a base de lanolina y grasas hidrogenadas, aceites de almendra, de oliva o de cacahuete, a la que se añade la penicilina; como elemento estabilizador adicionan antisépticos del tipo de para-oxibenzoato de metilo, de butilo o de propilo, o dos de ellos en la proporción de 2/1000 o de 1/1000. Con ello se consigue conservar la actividad de la crema de penicilina unos 180 días a una temperatura de 27º C.

De este modo, a criterio de los autores, se consigue estabilizar la penicilina en productos de uso externo, cremas, pomadas y lociones y alargar su vida activa, pudiéndose conservar en envases no herméticamente cerrados y a temperatura ambiente.

Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.

Con fecha 14 de octubre de 1952, la empresa farmacéutica madrileña *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.*, también interesada en la producción de antibióticos, presentó un “Procedimiento para estabilizar disoluciones de penicilina”³³⁸.

Se había descubierto, en muestras comerciales de penicilina, la presencia de un ‘fermento’, que aún en mínimas cantidades era capaz de actuar específicamente sobre la penicilina desestabilizándola y disminuyendo -e incluso anulando- su actividad terapéutica. Este ‘fermento’ es de naturaleza proteica, está presente como impureza y procede del mismo hongo productor de la penicilina, actúa enzimáticamente como una ‘penicilinasas propia’ desestabilizando el antibiótico.

Los investigadores del *Instituto de Biología y Sueroterapia* presentan en esta patente dos métodos alternativos para estabilizar disoluciones de penicilina, liberándola de la acción de este ‘fermento’ o ‘penicilinasas propia’; un método al que denominan de ‘ataque’, y otro al que denominan de ‘conurrencia’.

En el método de ‘ataque’, el fermento, al ser de naturaleza proteica, es susceptible de ser atacado por una proteinasa que actúa específicamente sobre el ‘fermento’, pero no sobre la penicilina. Y precisamente en esta capacidad de actuación de las proteinasas sobre la ‘penicilinasas propia’ es en lo que lo que los autores fundamentan su método, consiguiendo de esta manera proteger y estabilizar la penicilina.

La variante de ‘conurrencia’ persigue el mismo fin y se fundamenta en la adición de sustancias con una estructura química semejante a la de la penicilina, pero carentes de su actividad terapéutica; poseen, al igual que la penicilina, un anillo β -lactámico, sobre el que ejerce su efecto hidrolítico la penicilinasas, de modo que el ‘fermento’ se va

³³⁸ AHOEPM, patente de invención 205.780 a favor de la firma *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.*, con domicilio en el número 53 de la madrileña calle de Bravo Murillo; los autores solicitan la patente y describen su procedimiento en una memoria de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Madrid, a 14/10/1952; se autorizó el 17/07/1953 y finalmente se publicó el 16/09/1953.

agotando al actuar sobre estas sustancias y, por tanto, libera a la penicilina de su acción, de este modo estabiliza la solución de penicilina que mantendrá toda su eficacia terapéutica.

Sociedad Española Basipa S.A.: Edelmiro Borrás López

El industrial Edelmiro Borrás López, en nombre de la sociedad española *Basipa S.A.*, presentó en marzo de 1956 un expediente solicitando la concesión de una patente de invención para proteger “Un procedimiento para la estabilización de los extractos crudos penicilínicos en soluciones hidroalcohólicas y/o en presencia de derivados mercuriales”³³⁹.

Por cultivo de distintas cepas de *Penicillium*, tales como *Penicillium albus* y/o *Penicillium glaucus*, en medios nutritivos adecuados, se obtienen extractos crudos de penicilina con una actividad terapéutica superior a la de las penicilinas comerciales³⁴⁰; pero estos extractos crudos son muy lábiles y se inactivan rápidamente, bien por la presencia de ciertos iones metálicos, bien por la acción de fermentos enzimáticos, como las penicilinasas, que provocan su degradación a través de procesos hidrolíticos.

Con el objeto de solucionar este problema de la inestabilidad, se presenta este procedimiento, que propone un tratamiento de estabilización para la obtención de extractos crudos de penicilina estables gracias a la presencia de sales mercuriosas y al tratamiento con derivados sulfo-carboxílicos aromáticos o terpénicos.

Se consigue con este procedimiento un doble fin, ya que con la asociación farmacológica, en disolución hidro-alcohólica de los tres productos medicamentosos: penicilina (antibiótico), el derivado sulfo-carboxílico y las sales mercuriosas (quimioterápico), se consigue un sinergismo de acción que provoca una mejora significativa en la actividad antibacteriana del producto resultante; hecho que, como indica su autor, se puso de manifiesto en numerosos casos prácticos, demostrando una gran eficacia terapéutica, tanto profiláctica como curativa, en el tratamiento de la peste aviar.

4.2.c. Ésteres de la penicilina

Unión Químico-Farmacéutica S.A.E.

La empresa *Unión Químico-Farmacéutica S.A.E.* declaró como nuevo y de propia invención un procedimiento que presentó para proteger, por medio de patente. el 10 de

³³⁹ AHOEPM, patente de invención 227.116, a favor del empresario Edelmiro Borrás López en representación de la *Sociedad Española Basipa S.A.*; figura como domicilio la calle Caspe, número 26 de Barcelona. El procedimiento se reivindica a través de una memoria descriptiva que consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina, está firmada y presentada en Madrid, el 05/03/1956; la patente se concedió unos días más tarde, el 14/03/1956 y figura como fecha de su publicación el 01/05/1956.

³⁴⁰ Según comprobaron RAKE G.; DUNHAN, W.B. “The relative activity of partially purified penicillin and of crystalline penicillin on *Treponema pallidum*”. *American Journal of Syphilis, Gonorrhea and Venereal Diseases*, 29: 214-218. St. Louis, 1945; y HOBBS, Gladys L.; LENERT, Tulita F.; HYMAN, Beverly. “The effect of impurities on the chemotherapeutic action of crystalline penicillin”. *Journal of Bacteriology*, 54: 305-323. Washington DC, 1947.

noviembre de 1952, bajo el título de “Un procedimiento para preparar nuevos derivados de penicilina dotados de gran poder difusor”³⁴¹.

Está claro el enorme valor terapéutico de la penicilina, pero también es conocido que es un producto sumamente alterable, con poca capacidad de difusión en el organismo y rápida velocidad de eliminación, con lo que se hace necesario administrar dosis altas y repetidas. Parece interesante orientar las investigaciones en el sentido de conseguir derivados, que sin alterar la molécula de la penicilina, responsable de su actividad, den a la molécula una mayor estabilidad. Siguiendo esta trayectoria, se encontraron los complejos salinos que proporcionan gran estabilidad a la molécula, permitiendo disponer de derivados que pueden utilizarse como penicilina de depósito y emplearse por vía oral.

Basándose en estos presupuestos, los autores presentan este procedimiento para conseguir derivados de penicilina con gran poder difusor. Obtuvieron determinados ésteres dialquil-amino-alquílicos de penicilina haciendo reaccionar penicilina ácida con derivados halogenados, como las dialquil-bromo-alquilaminas, en la proporción de dos moles de base por mol de ácido de penicilina en solución homogénea. Estos ésteres, generalmente con un grupo amino terciario, dan a la molécula una gran estabilidad y, tras su purificación, son transformados en derivados salinos, productos difícilmente solubles, tal como la sal yodhidrato del dietil-amino-etanol-éster de la penicilina, expresado en el ejemplo presentado en la memoria de la patente, que están dotados de un gran poder difusor, lo que les hace aptos para su empleo en casos especiales, tales como infecciones de los tejidos pulmonares.

Estos derivados salinos de los ésteres dialquil-monoalquílicos de la penicilina, así obtenidos, permiten su utilización como penicilina de depósito desde donde va liberándose lentamente y, gracias a su gran difusibilidad, permiten que la penicilina acceda a tejidos pulmonares, donde actuaría y desarrollaría su actividad terapéutica para el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas.

Antibióticos S.A.

El 5 de diciembre de 1952, la empresa *Antibióticos S.A.* presentó, ante el registro de la propiedad industrial, tres solicitudes de patente de invención, las tres bajo el mismo título: “Procedimiento de obtención de amino-ésteres de la penicilina”³⁴²; las tres son muy similares, persiguen el mismo fin, y solamente se diferencian por matices en el proceso de la obtención de los productos.

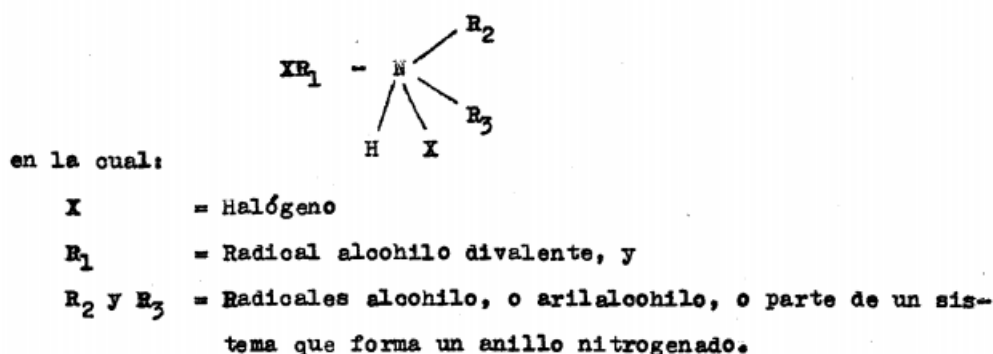
³⁴¹ AHOEPM, patente de invención 206.205 a favor de la razón social española *Unión Químico-Farmacéutica S.A.E.*, con domicilio en la Avenida Marqués de Argentera, 21 de Barcelona. El método reivindicado a través de esta patente se explicita en una memoria descriptiva formada por seis hojas foliadas y escritas a máquina, está firmada en Madrid, a 10/11/1952; se autorizó en el mismo mes, el día 22/11/1952 y se hizo pública el 01/01/1953.

³⁴² AHOEPM, patentes de invención números: 206.653, 206.654 y 206.655, las tres a favor de la firma *Antibióticos S.A.*, cuyo domicilio social está en Madrid, en el número 8 del Paseo de la Castellana. Las tres patentes se presentaron al registro en la misma fecha, el 5/12/1952, se aprobó su autorización el 13/02/1953, y las tres fueron publicadas el 16/03/1953. La memoria descriptiva del primero (206.653) consta de seis hojas, la del segundo (206.654) de cinco hojas y la tercera (206.655) también de cinco hojas, todas foliadas y mecanografiadas por una sola cara. Las tres están firmadas en Madrid.

Los investigadores de *Antibióticos* presentan, en la memoria descriptiva del procedimiento de la patente, una revisión bibliográfica de los intentos realizados por otros investigadores, y con otros métodos, para la obtención de amino-ésteres de la penicilina³⁴³; sin embargo ninguno de los métodos considerados tenía aplicaciones industriales, eran procedimientos de laboratorio, muy laboriosos, con una larga serie de operaciones, costosos, con pérdida de gran cantidad de materia prima y, por tanto, con rendimientos bajos. Las invenciones que presentan este equipo de científicos del intentan subsanar estos inconvenientes.

000

En la primera patente, 206.653, se plantea un procedimiento de obtención de amino-ésteres de la penicilina, haciendo reaccionar un extracto del caldo de fermentación de la penicilina con un hidro-halogenuro de halogenuro de β -dialcohol-amino-alcohol, de fórmula general:



obteniendo un amino-éster de penicilina que después se aísla en forma de sal; así se obtiene, por ejemplo, el yodo-hidrato del éster penicilínico del dietil-amino-etanol, o hidro-yoduro del éster dietil-amino-etílico del ácido bencil-penicilínico.

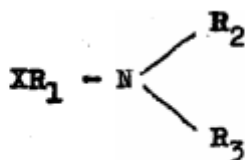
000

En la patente 206.654, la obtención del amino-éster de la penicilina, corre a cargo de una sal de penicilina tratada con un hidro-halogenuro de halogenuro de β -dialcohol-amino-alcohol; se obtiene así un amino-éster de penicilina, que después se aísla en forma de sal por medios conocidos.

000

La variante presentada en la tercera patente citada, 206.655, consiste en que la obtención de los amino-ésteres de la penicilina se consigue tratando un extracto del caldo de fermentación que contenga penicilina con un halogenuro de β -dialcohol-amino-alcohol, de fórmula general:

³⁴³ Ya se había intentado la esterificación de las penicilinas tratando sus sales de plata con yoduros de alcohol, los autores refieren los trabajos de Abraham, Chain y Holiday (1942); con la misma finalidad se había empleado la reacción de los diazoalcanos con la bencilpenicilina o sus sales, por Meyer, Hobby y Chaffe (1943) y Frankel y Katohalski (1943). También se propuso otro método, indicado por Frederick H. Carpenter (1948), consistente en tratar el anhídrido de la bencilpenicilina con un alcohol que tenga un grupo básico; el último método que revisan se debe a Giral-Rojahn (1946).



en la cual:

X = Halógeno

R₁ = Radical alcoholilo divalente, y

R₂ y R₃ = Radicales alcoholilo, o arilalcoholilo, o parte de un sistema que forma un anillo nitrogenado,

obteniéndose así un amino-éster de penicilina, que, como en los anteriores casos, después se aísla en forma de sal.

4.2.d. Penicilinas de acción retardada

Para conseguir la acción bactericida de la penicilina frente a gran variedad de gérmenes sensibles es necesario mantener determinada concentración del antibiótico en sangre y durante un tiempo prefijado; pero la penicilina se elimina rápidamente por excreción, lo que obliga a repetir las dosis cada dos o tres horas. Para mantener el nivel terapéutico en sangre, el cual se ha cifrado entre 0,03 U/cc a 2,0 U/cc de suero, se recurrió a diferentes propuestas; de entre ellas fue un gran progreso la fórmula propuesta por Romansky y Rittman en 1944, a la que se conoce como inyección de penicilina en aceite y cera; se han utilizado vasoconstrictores como la adrenalina y la efedrina; se han empleado métodos que retardan la eliminación por el riñón; se ha asociado la penicilina a compuestos que la hacen menos soluble con lo cual es absorbida más lentamente y los niveles en sangre terapéuticamente activos se mantienen por un periodo de tiempo más largo, en este sentido se han utilizado diversas sales y sustancias como el anestésico procaína, y la benzatina que han dado lugar a la formación de sales insolubles o poco solubles de la penicilina.

Sobre penicilinas de acción retardada, hemos recogido trece patentes presentadas por ocho solicitantes. De acuerdo a la línea de trabajo desarrollada en los expedientes, clasificamos este bloque en tres apartados:

- Penicilina-G-procaína o bencil-penicilina-procaína.
- Penicilina G insoluble de preparación extemporánea.
- Penicilinas resistentes a la penicilinasa.

4.2.d.a. *Penicilina-G-procaína o bencil-penicilina-procaína*

Laboratorios Vigoncal S.A.

El 31 de mayo de 1949, los *Laboratorios Vigoncal S.A.* presentaron una solicitud de patente de invención por veinte años para “Un procedimiento químico industrializable para obtener una suspensión acuosa de penicilina insoluble”³⁴⁴.

En aquel momento, uno de los principales problemas que presentaba la penicilina en terapéutica era el de su corta vida media plasmática ya que, por su rápida absorción y eliminación, su biodisponibilidad era muy efímera al desaparecer rápidamente de su lugar de acción, esto hace que fueran necesarias dosis mayores y repetidas, con intervalos cortos, para conseguir su acción terapéutica; a estos inconvenientes hay que añadir el de su inestabilidad en solución y en suspensión. Para prolongar el tiempo de acción terapéutica eficaz de la penicilina, con la misma dosis, se utilizaron métodos retardadores, bien de la eliminación renal, bien de la absorción en el sitio de la inyección.

El primer método, retardadores de la eliminación renal, se basa en el uso de sustancias con acción competitiva con la penicilina en su excreción renal, tales como la yodopirina, el ácido para-amino-hipúrico y la sulfamida caronamida, incluso se ensayaron extractos del lóbulo posterior de la hipófisis que, por reabsorción tubular forzada, produce oliguria provocada. Pero estas sustancias, al igual que dificultan la eliminación renal de la penicilina, también lo hacen con la excreción de muchas otras sustancias que el organismo necesita eliminar y depurar, aparte del posible daño funcional renal que se puede provocar.

En el segundo grupo, retardadores de la absorción en el punto de inyección, se encuadran aquellos métodos que empleaban vehículos con grasas y ceras de lenta o nula absorción que, si bien lograban el objetivo de retrasar o enlentecer la absorción, no estaban exentos de riesgos, algunos tan graves como la embolia grasa, sin olvidarnos de la producción de nódulos dolorosos e irritación de los tejidos en el sitio de la inyección.

También en este segundo grupo se incluyen los ensayos realizados con diversas sales de penicilina. Ya que las sales más comúnmente utilizadas: de sodio, potasio y calcio, eran tan solubles y rápidamente absorbibles y eliminadas como la penicilina misma; por ello se buscaron con estos ensayos la obtención de sales de penicilina capaces de liberar lentamente el antibiótico, prolongando así su acción terapéutica, para ello se encontró que la sal que forma la penicilina con un cuerpo amínico, como el clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol o penicilinato de procaína es insoluble en agua y capaz de liberar lentamente la penicilina una vez inyectada en el organismo.

Esta sal de penicilina G más procaína, o penicilato de procaína, es un polvo blanco, cristalino, que se venía preparando en Estados Unidos y en Gran Bretaña en forma de suspensión oleosa como medicamento, para su consumo por el público, y en forma de polvo para su empleo por los laboratorios.

Sin embargo esta sal insoluble era escasa y el vehículo oleoso entrañaba riesgos y molestias, además el medicamento es inestable y se altera al cabo de poco tiempo. Es

³⁴⁴ AHOEPM, patente de invención 188.443 a favor de la empresa madrileña *Laboratorios Vigoncal S.A.*, que figura como domiciliada en la calle Ferrer del Río 34. La memoria descriptiva está firmada en Madrid, a 31/05/1949; la fecha de su concesión es 01/09/1949 y la de su publicación el 01/12/1949.

por esto que los autores presentan este método, fruto de sus investigaciones, con el que logran un método químico para transformar cualquier penicilina G comercial, soluble y de absorción y eliminación rápida, en una penicilina insoluble y de absorción y eliminación lenta, gracias a la acción de una solución acuosa de clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol (procaína) en una suspensión acuosa de penicilina insoluble en proporciones equimoleculares; esta transformación es instantánea, lo que permite su preparación extemporánea en el momento de su utilización.

Se consigue, según los autores, prolongar el tiempo de acción terapéutica útil con la misma dosis (solo se requiere de una inyección cada 24 horas), eliminándose los riesgos del uso de vehículos oleosos y céreos insolubles y evitando que la penicilina se altere con el transcurso del tiempo y la temperatura, ya que se inyecta en el mismo momento de ser preparada.

EFEYN S.A.

En 1949 los investigadores de los madrileños *Laboratorios EFEYN S.A.* proponen la preparación de una solución de procaína al 2%, que presentarán al comercio en ampollas de 5 cm³, para ser usadas como disolvente para la preparación extemporánea de la penicilina G comercial, única disponible en España en aquel momento. Con esta solución de clorhidrato de procaína se consigue un vehículo que, a la vez que disuelve la penicilina sódica, la transforma en parte en penicilina-procaína, formando una semi-suspensión que ofrece la doble ventaja del efecto rápido, producido por la solución de penicilina fácilmente difundible y que accede rápidamente a todos los tejidos; además de lograr el efecto sostenido que aporta la suspensión formada de penicilina-procaína, ya menos soluble y de acción lenta.

En esta línea de búsqueda de preparados de penicilina con efecto terapéutico prolongado, el 16 de julio de 1949, presentan al registro una memoria para solicitar patente de invención, por veinte años, para España y sus posesiones, por “Un procedimiento para la preparación de un vehículo para conseguir la acción sostenida de la penicilina”³⁴⁵. Con el fin de conseguir una solución de penicilina de acción retardada, los investigadores de *Laboratorios EFEYN S.A.* idearon un método para transformar la penicilina sódica comercial, única que se importaba en el país, en penicilina-procaína, siendo lo novedoso del procedimiento las proporciones y el método seguido, al que los autores denominaron de ‘semi-suspensión’, y que ofrecía la doble ventaja del efecto rápido de la penicilina en el primer momento de su administración parenteral y del efecto sostenido en el tiempo por la liberación lenta del antibiótico, con lo que se obtenía, a juicio de los autores, una actividad terapéutica ideal.

Los pasos del procedimiento descrito son: primero se prepara una solución al 2% de procaína en agua bidestilada, esta solución se mantiene en frascos herméticamente cerrados a la temperatura de 0º C durante 24 horas, a continuación estos frascos se llevan al autoclave donde se mantienen tres días durante unas horas, a las temperaturas

³⁴⁵ AHOEPM, patente de invención 189.110 a favor de la empresa española *EFEYN S.A.* con domicilio social en el número 81 de la madrileña calle de Bravo Murillo; la propuesta viene expresada en una memoria descriptiva, contenida en siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, con un total de ciento setenta y cinco líneas; va firmada en Madrid, a 16/07/1949, tres días más tarde, el 19/07/1949, se aprobó su concesión, que se hizo pública el 01/10/1949.

sucesivas de 90º C, 80º C y 75º C. La solución resultante se envasa en ampollas de 5 cc, que son finalmente esterilizadas en el autoclave a una temperatura de 115º C durante 20 minutos. De esta solución, ya envasada y esterilizada, se toman muestras para realizar los ensayos biológicos que demuestren la ausencia de pirógenos.

Esta solución de clorhidrato de procaína al 2%, envasada en ampollas de 5 cc, constituye el vehículo que, a la vez que disuelve a la penicilina sódica, en parte también la transforma en penicilina-procaína. El detalle, de gran importancia, sobre el que inciden los investigadores, es el emplear 2 cc para disolver 100.000 U de penicilina, o 4 cc para 200.000 U., con lo que se obtiene una primera proporción de penicilina disuelta de rápida absorción y otra parte forma una suspensión de penicilina-procaína menos soluble y de acción lenta.

En el momento de la administración parenteral de esta penicilina, se toman 2 cc de la solución de clorhidrato de procaína y, tras limpiar el tapón de caucho con alcohol, se introducen en el frasco con la penicilina sódica, después se agita e inmediatamente se toma la solución formada con la jeringa y se inyecta.

La concentración al 2% ha sido elegida expresamente, a fin de conseguir que solamente se transforme en penicilina-procaína una parte de la penicilina envasada, de modo que se consigue una rápida difusión de la penicilina completamente disuelta y un efecto lento con los cristales de penicilina-procaína que se forman en los tejidos, de modo que se mantengan niveles de penicilina en sangre durante 24 horas.

Además, al eliminarse la cera de la formulación (cera utilizada como vehículo retardador en propuestas anteriores, como la de Romansky y Rittman de 1944), se conseguían las ventajas de no ser dolorosa, no causar induraciones ni abscesos, no ensuciar la jeringa, no obstruir la aguja y poder administrarse con aguja y jeringa que no estén secas, las cuales después de su uso, no es necesario que se limpien con disolvente; debe tenerse en cuenta que, en estos años, se reciclaban jeringas y agujas.

000

Unos días más tarde, el 27 de julio de 1949, la misma empresa *EFEYN S.A.* presentó una nueva solicitud por “Un procedimiento para la preparación de un vehículo hidro-oleoso para conseguir la acción sostenida de la penicilina”³⁴⁶. Siguiendo una línea de investigación con similares objetivos que la precedente, en el sentido de pretender obtener preparaciones de penicilina capaces de mantener niveles terapéuticos en sangre durante más tiempo, los investigadores de *EFEYN S.A.* idearon un procedimiento capaz de mantener una concentración útil de penicilina en sangre durante un tiempo no inferior a 96 horas; en esta nueva propuesta añaden, al clorhidrato de procaína, una solución al 2% de mono-estearato de alúmina en aceite de cacahuete, con el fin de aportar a la solución de penicilina-procaína la propiedad de retardar aún más la reabsorción de la penicilina.

Para ello, proceden del siguiente modo: primero disuelven monoestearato de alúmina en aceite de cacahuete en la proporción del 2%, con posterior filtración en

³⁴⁶ AHOEPM, patente de invención 189.233, a favor de la entidad *EFEYN S.A.*, presentada en una memoria descriptiva de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, componiendo un total de ciento cuarenta y cinco líneas, va firmada en Madrid, a 27/07/1949, se autorizó al día siguiente, el 28/07/1949, y se publicó el 01/10/1949.

caliente y a presión a través de asbestos; esta solución se envasa en ampollas de 2 cc que se esterilizan a 115º C durante 20 minutos. Por otro lado se prepara una solución de clorhidrato de procaína, también en la proporción del 2% en agua bidestilada, y según el procedimiento explicado en una patente anterior (patente 189.110), la solución se envasa en ampollas de 2 cc que se esterilizan definitivamente en autoclave, durante 20 minutos a 115º C, finalmente se someten al test de pirógenos. Esta solución de clorhidrato de procaína, se utiliza como vehículo que, a la vez que disuelve la penicilina G sódica, la transforma en penicilina-procaína.

Con la solución al 2% de monoesterato de alúmina en aceite de cacahuete, se aporta a la solución acuosa el elemento oleoso capaz de formar una emulsión estable aceite-agua, que tiene la propiedad de retardar enormemente la reabsorción de la penicilina, manteniendo una concentración activa por un tiempo de aproximadamente 96 horas.

El uso práctico para la administración parenteral de esta penicilina se ejecuta de la siguiente manera: se toman 2 cc de la solución de clorhidrato de procaína en agua con una jeringa y se incorporan al frasco de la penicilina sódica, se agita hasta su disolución. Se agita la ampolla con la solución oleosa, se extrae con jeringa y se introduce también al frasco de la penicilina; se agita enérgicamente para formar una emulsión penicilina-procaína-aceite que es recogida con una jeringa y aguja para proceder rápidamente a su inyección.

4.2.b.b. Penicilina G insoluble de preparación extemporánea

Enrique Bassas Grau

En febrero de 1949, el médico dermatólogo Enrique Bassas Grau presentó una solicitud para una patente de invención por “Un procedimiento para la preparación de suspensiones acuosas de penicilina”³⁴⁷.

Para conseguir niveles útiles de penicilina en el organismo, hasta ese momento, se recurría a diversos métodos:

- a. Inyecciones intravenosas intermitentes, con el inconveniente de las muchas venipunturas.
- b. Inyección intravenosa continua, que requiere vigilancia del enfermo y conlleva el peligro de tromboflebitis.
- c. Inyecciones intramusculares intermitentes.
- d. Y según el autor, inyección intramuscular continua, que presenta dificultades técnicas de aplicación.

Con el fin de conseguir aumentar la vida media de la penicilina en el organismo y espaciar las dosificaciones por medio de inyecciones o venipunturas, ya en 1944 Romansky y Kittman utilizaban un procedimiento a base de penicilina cálcica suspendida en aceite de sésamo o cacahuete con un 4,8% de cera de abejas, lo que permitía una

³⁴⁷ AHOEPM patente de invención 186.907 a favor de Enrique Bassas Grau de nacionalidad española y residente en Barcelona, en el Paseo de Gracia 12; el procedimiento se describe y reivindica en una memoria descriptiva de nueve hojas foliadas y escritas a máquina, está firmada en Madrid, a 05/02/1949, fue aceptada y concedida su autorización el 07/02/1949; su publicación data del 16/03/1949.

dosificación cada 12 horas para 300.00 U o de 24 horas para 600.000 U con el fin de conseguir niveles mantenidos de penicilina en suero; pero este método, además de requerir envases especiales y jeringas apropiadas para su administración, presenta ciertos inconvenientes, tales como su dificultad de preparación, aparición de nódulos dolorosos, enquistamiento del aceite, embolismo oleoso, etc.

Más tarde se consiguieron mezclas retardadoras, inhibidoras de la excreción y finalmente la formación de sales insolubles de penicilina, tales como el complejo penicilina-aluminio y la penicilina-procaína; este último representó un notable avance en la terapéutica penicilínica y sería el procedimiento ideal, si no fuera por su elevado precio. Además, la única penicilina que se importaba y que se comercializaba, en aquellos años, en España, era la penicilina en forma de sal sódica amorfa o penicilina G cristalizada, la cual presenta el problema de que los cristales mantenidos en suspensión obstruyen las agujas, aún las de calibre más grueso y, por tanto, bloquean el deslizamiento del émbolo de la jeringuilla en el momento de la inyección.

Parecía pues interesante conseguir una presentación de penicilina que solucionara estos inconvenientes, para lo cual Bassas Grau propone la preparación de una sal sódica de penicilina en suspensión acuosa a partir de la penicilina sódica comercial, única que, en aquel momento, se importaba y comercializaba en España, y por tanto un producto a disposición y más barato; con esta penicilina se evitarían, asimismo, los inconvenientes citados de nódulos, enquistamientos o embolismos debidos a los aceites que se venían utilizando como vehículos retardadores en procedimientos anteriores; además, se evitaría la formación de cristales en las jeringas de inyección, ya que, según el autor, la cristalización tendría lugar dentro del organismo, una vez inyectada la penicilina. Para conseguir estas suspensiones acuosas de penicilina se procede del siguiente modo:

En una primera ampolla de 1 cc de capacidad, con agua bidestilada y 0,10 g de citrato sódico como agente estabilizante, se añade 200.000 U de penicilina. En otra ampolla, también de 1 cc se prepara la solución cristalizante con 0,14 g de clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol, 0,05 g de gelatina y 0,05 g de glicerina en agua destilada como solvente.

Una vez cargada la primera ampolla en una jeringa, se incorpora en la misma el contenido de la segunda ampolla, con lo cual conseguimos:

1. Transformar la penicilina corriente en sal insoluble cristalizada (clorhidrato de para-amino-benzoil-dietil-amino-etanol o clorhidrato de quinina).
2. Que la cristalización se inicie en el interior de la jeringa justo en el preciso momento de ser administrada, gracias a la adicción de un vehículo solubilizante (solución de citrato sódico) y otro cristalizante, para mezclar en el interior de la jeringa.
3. Evitar la formación de cristales de gran tamaño, gracias a la adición de gelatina, plasma o pirrolidona polivinílica, con lo cual el tamaño de los cristales sería mínimo, y retardar la cristalización por medio de la adición de glicerina, consiguiéndose de este modo que la cristalización tenga lugar dentro del organismo una vez inyectada.

4.2.2.c. *Penicilinas resistentes a la penicilinas*

Enrique Bassas Grau

El 8 de septiembre de 1949, Enrique Bassas Grau presentó una nueva solicitud de patente de invención sobre “Un procedimiento para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones de penicilina, activas por vía gástrica o inyectable”³⁴⁸.

Cuando se administra penicilina por vía oral se encuentran ciertas dificultades ya que, primero, el jugo gástrico destruye la mayor parte de la penicilina y, la que consigue salvar la barrera gástrica, va a ser rápidamente inactivada por la penicilinas intestinal, a lo que hay que añadir el mal sabor que presentan los preparados de penicilina; por todo esto se deduce que la cantidad de penicilina que sería necesario administrar, para obtener niveles terapéuticos, sería de -por lo menos- cinco veces la dosis utilizada por vía parenteral.

El solicitante pretende, con este procedimiento, transformar la penicilina G comercial, apta solamente para su administración parenteral, en una penicilina activa por vía oral, capaz de salvar la barrera gástrica y ser resistente a la penicilinas intestinal, con lo que la administración por vía oral presentará la misma eficacia y dosificaciones que la administración parenteral. También en este caso se recurre a la preparación extemporánea de la sal de penicilina, para garantizar su estabilidad

Para ello trata la penicilina sódica comercial con sales, bien de aluminio o de cobalto, por ejemplo cloruro de aluminio o cloruro de cobalto, para obtener sales de penicilina-aluminio o penicilina-cobalto³⁴⁹ activas por vía gástrica. A estas sales se le añade un vehículo estabilizador³⁵⁰, tal como para-oxibenzoato de metilo, ácido benzoico o cualquier otro derivado benzoico capaz de destruir la penicilinas intestinal.

Esta penicilina se presentaría en frascos con dispositivos adecuados para contener por separado los elementos de adición descritos, de manera que la transformación se realizaría en el propio frasco y en el momento inmediatamente anterior a su aplicación.

De este modo, según su inventor, se conseguiría una penicilina inatacable por el jugo gástrico, de lenta solubilidad en el tubo digestivo, con absorción regular, que no se inactiva por la penicilinas intestinal, que es de lenta eliminación, sabor agradable y con la misma actividad y dosificación que los preparados parenterales.

000

Al año siguiente, el 26 de diciembre de 1950, Bassas Grau presentó un certificado de adición, que optimizaba el método precedente, bajo el título de “Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal 189.651: por un procedimiento para la

³⁴⁸ AHOEPM patente de invención 189.651 a favor de Enrique Bassas Grau. Memoria descriptiva de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara; está firmada en Madrid, a 08/09/1949, la concesión se efectuó el 13/09/1949 y se publicó el 01/12/1949.

³⁴⁹ Las sales de aluminio o cobalto se añaden en forma de solución precipitante de la siguiente manera: 2 cc de sal al 2% por cada 200.000 U de penicilina.

³⁵⁰ Las proporciones del vehículo estabilizador serían: 2 cc por cada 200.000 U de penicilina transformada en sal penicilina-aluminio o penicilina-cobalto.

preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones de penicilina activas por vía gástrica o inyectable”³⁵¹.

En la patente principal se conseguían sales de penicilina-aluminio y penicilina-cobalto al transformar la penicilina sódica comercial por la acción de sales de aluminio o cobalto; tras posteriores investigaciones, el autor expone que, al igual que con las sales de penicilina-aluminio y penicilina-cobalto, también se obtienen buenos resultados con penicilinos de bismuto y de otros metales que formen penicilinos insolubles.

Sometiendo estos penicilinos obtenidos a un proceso de separación por filtración al vacío en atmósfera inerte y baja temperatura, obtenía un polvo blanco, susceptible de ser preparado en formas farmacéuticas sólidas de administración oral (tabletas, comprimidos, polvos, granulados, grageados y otras preparaciones sólidas). Estas preparaciones sólidas se preparaban con el principio activo, que es el penicilinato insoluble, al que podían añadir agentes inhibidores de la acción de la penicilinas intestinal, tales como el ácido benzoico y los benzoatos alcalinos o alcalinotérreos, el ácido amino-hipúrico y sus sales y derivados, el ácido sulfanílico y sus sales³⁵²; también se incorporaban a la formulación agentes activantes de la penicilina, tales como las sales de ácidos orgánicos e inorgánicos de cobalto y tampones reguladores del pH, tales como las mezclas ácido benzoico-benzoato sódico, ácido cítrico-citratos alcalinos, ácido bórico-boratos alcalinos; glicocola y otros aminoácidos; finalmente incorporaban, a estas preparaciones, derivados de sulfamidas con el objeto de potenciar la actividad terapéutica de la penicilina, actuando sinérgicamente.

4.2.2.d. Derivados dibencil-etileno-diamínicos de la penicilina

4.2.2.d.i. Derivados dibencil-etileno-diamínicos de la penicilina: derivados bencil-penicilina-benzatina

Laboratorios del Dr. Esteve S.A.

Con fecha 23 de enero de 1954 se solicitó una patente de invención por un “Procedimiento para preparar la N-N’-Dibencil-etileno-diamina-dipenicilina G”³⁵³. El registro se solicitó a instancia de los *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.* y con él se pretendía obtener un derivado de la penicilina G de acción terapéutica, conseguido a base de combinar dos moles de penicilina G con un mol de N-N’-dibencil-etileno-diamina, ambos compuestos disueltos previamente en un mismo disolvente.

³⁵¹ AHOEPM certificado de adición 195.938 a favor de Enrique Bassas Grau, presentado en una memoria descriptiva formada por cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara; está firmada en Madrid, el 23/12/1950, aunque en la ficha del archivo, sin duda por error, consta como fecha de presentación el 26/12/1950; está concedida el 27/12/1950 y publicada el 01/02/1951.

³⁵² El autor comenta que también se obtienen buenos resultados con estos preparados aunque vayan desprovistos de estos agentes de inhibición.

³⁵³ AHOEPM, patente de invención 213.291, solicitada a favor de la razón social española *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, domiciliada en Barcelona, en el número 209 de la Avenida Virgen de Monserrat. El procedimiento se describe en una memoria de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, que va firmada en Madrid el 23/01/1954, la patente se concedió el 22/05/1954 y la publicación tuvo efecto el 01/07/1954.

Resultaba indispensable, según los solicitantes, que el disolvente utilizado permitiera que en él se disolvieran ambas sustancias, pero el producto conseguido con esta combinación, la N-N'-dibencil-etileno-diamina dipenicilina, resultaba poco soluble, y por tanto fácilmente separable de las aguas madres. Los disolventes que se utilizaron por cumplir con este condicionado fueron el acetato de amilo, el de butilo y el éter sulfúrico.

El producto obtenido, tras un proceso de separación por filtración y posterior precipitación, es la N-N'-dibencil-etileno-diamina dipenicilina, que presenta una actividad biológica de, aproximadamente, unas 1.200 unidades por milígramo.

Los solicitantes, una vez descrito el procedimiento, ponen de manifiesto en la memoria que esta patente de invención “se acoge a los derechos de prioridad de patente portuguesa nº 30.503 del 13 de mayo de 1953”.

000

Al mes siguiente, el 11 de septiembre de 1954, la misma empresa, *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, esta vez en colaboración con la sociedad portuguesa *Laboratorios Astral S.L.*, solicitaron una nueva patente de invención por un “Procedimiento para preparar derivados del ácido penicilínico con actividad terapéutica”³⁵⁴.

Manteniendo la misma finalidad de conseguir compuestos poco solubles, y por tanto de acción prolongada, los autores presentan un procedimiento a base de la combinación de penicilina con bases orgánicas tales como las etilen-diaminas disustituidas, concretamente la N-N'-dibencil-etileno-diamina, con la que el ácido penicilínico forma un compuesto de muy escasa solubilidad y con una actividad terapéutica proporcional a su contenido en ácido penicilínico, siendo además un producto muy estable a la temperatura ambiente. Sin embargo, esta misma insolubilidad dificulta la obtención del producto cristalino, lo que entorpece su utilización en suspensiones inyectables; este inconveniente puede evitarse con el procedimiento propuesto por los autores.

Si bien en el procedimiento que los investigadores del *Laboratorio del Dr. Esteve* habían descrito en la patente anterior (patente 213.291) combinaban dos moles de penicilina G con un mol de N-N'-dibencil-etileno-diamina utilizando un mismo disolvente en el que se disolvieran ambas sustancias para obtener N-N'-dibencil-etileno-diamina dipenicilina, en la presente patente, y con el objeto de conseguir un producto cristalino apto para preparaciones inyectables, los autores utilizan como disolvente del ácido penicilínico el acetato de amilo y como disolvente de la sal de N-N'-dibencil-etileno-diamina, la formamida, empleando un método de extracción del ácido penicilínico de su solución en acetato de amilo, que consiste en emplear una solución de una sal de N-N'-dibencil-etileno-diamina de un ácido carboxílico débil en un disolvente no miscible con el acetato de amilo, la formamida. Para mejor aclaración, describen el siguiente ejemplo:

³⁵⁴ AHOEPM, patente de invención 217.456, a favor de dos sociedades, una portuguesa *Laboratorios Astral S.L.*, domiciliada en Lisboa, en la Avenida Gomes Pereira, 76-78 y otra española, *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, ubicada en Barcelona, en la Avenida de la Virgen de Monserrat, número 209. La memoria presenta una extensión de seis hojas foliadas y escritas por una sola cara; se firmó en Barcelona el 11/09/1954; se concedió la patente el 09/10/1954 y fue publicada el 16/11/1954.

“En un frasco o balón de 500 cm³ se coloca una solución de 13 g de ácido penicilínico G en 150 cm³ de acetato de amilo, y se adiciona una solución de 7,1 g de diacetato de N-N'-dibenciletilenodiamina en 150 cm³ de formamida. Mezclar las soluciones haciendo girar el frasco y agitar mecánicamente, por lo menos durante una hora, al término de la cual el frasco se pasa a un frigorífico después de proceder a la siembra de cristales de dipenicilinato de N-N'-dibenciletilenodiamina. También puede hacerse la extracción colocando el agitador mecánico, con el frasco, en un frigorífico.

Después de 24 horas, el contenido del frasco se transfiere a un embudo de decantación para separar las fases líquidas. La fase que contiene el acetato de amilo junto con los cristales en suspensión, se filtra y el sólido retenido en el filtro se lava con acetona y se deseca en el vacío sobre cloruro cálcico anhidro. El rendimiento es de unos 6,7 grs. de cristales con una humedad de 8,1%.

La fase formamídica se calienta a 45º-55º (preferentemente a 50º) y se diluye con dos veces su volumen de agua, a la misma temperatura, en presencia de cristales de dipenicilinato de N.N'-dibenciletilenodiamina. Una vez fría la suspensión se mantiene de dipenicilinato de N.N'-dibenciletilenodiamina durante 12 horas en el frigorífico; se separan los cristales, se lavan con agua y con acetona y se desecan en el vacío sobre cloruro cálcico anhidro. Se obtienen así 7,0 grs.”

Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.

En enero de 1956, la empresa catalana *Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.* solicitó, para España y sus colonias, una concesión de patente de invención para proteger “Un procedimiento para preparar derivados del ácido penicilínico”³⁵⁵.

El objeto de la patente presentada consiste en un procedimiento práctico para conseguir sales del ácido penicilínico con actividad terapéutica antibiótica, por medio de la reacción del ácido penicilínico, disuelto en acetona, con una disolución acuosa del diacetato de bases del tipo de las etilen-diaminas disustituidas: R-NH-CH₂-CH₂-NH-R₁, donde R y R₁ pueden ser grupos arílicos, alquílicos, simétricos o diferentes.

A los efectos terapéuticos interesa obtener una sal microcristalina apta para ser preparada en suspensión en un vehículo líquido que permita ser inyectada intramuscularmente, para ello se mezclan y ponen a reaccionar las dos soluciones citadas, el ácido penicilínico en solución acetónica y la disolución acuosa de diacetato de la etilen-diamina disustituida, en forma lenta, bajo agitación continua y a baja temperatura para favorecer una cristalización adecuada y conseguir dipenicilinato de N-N'-dibencil-etileno-diamina, un polvo blanco microcristalino, dotado de una actividad antibiótica de 1.200 U.I.

³⁵⁵ AHOEPM, patente de invención 225.960, a favor de la firma *Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.*, con domicilio social en Barcelona, Avenida de San Antonio María Claret 173. El procedimiento presentado se describe en una memoria de tres hojas que va firmada, en Madrid, a 07/01/1956; el 18/04/1956 fue autorizada su concesión y publicada el 01/06/1956.

4.2.d.ii. Derivados dibencil-etileno-diamínicos de la penicilina: derivados fenoxi-metil-penicilina-benzatina

Unión Químico Farmacéutica S.A.E.

El 13 de noviembre de 1952, la empresa *Unión Químico Farmacéutica S.A.E.*, presentó ante el registro de patentes una solicitud para introducir un “Procedimiento de preparación de una sal de penicilina dotada de gran poder retardador”³⁵⁶.

Los solicitantes presentan esta patente sobre un procedimiento, no practicado en España, para obtener sales o complejos de penicilina con bases orgánicas de gran estabilidad, con una toxicidad mínima, y dotados de un gran poder retardador, utilizables por vía oral y parenteral. Se recalca en la memoria el hecho de que las materias primas necesarias para el desarrollo del procedimiento son todas de procedencia nacional.

El procedimiento que describen comprende la preparación de la base N-N’dibencil-etilen-diamina y, posteriormente, la condensación de ésta con la penicilina. Estos complejos salinos de penicilina y N-N’ dibencil-etilen-diamina poseen una actividad de unas 1.200 U.O./mg, se obtienen siguiendo un procedimiento en el que distinguen dos fases operatorias:

- 1ª. Preparación de una sal soluble de dibencil-etilen-diamina, tal como el acetato o, incluso mejor, el diacetato: esta sal se obtiene haciendo reaccionar la base N-N’-dibencil-etilen-diamina con dos equivalentes de ácido acético. Previamente la base se prepara haciendo reaccionar un derivado acilado de la bencilamina con dibromoetano, en determinadas condiciones de presión y temperatura.
- 2ª. Una segunda fase de condensación de este derivado con la sal de penicilina: para ello se disuelve un peso dado de penicilina potásica en 10 veces su volumen de agua, a esta solución se le añade el diacetato de dibencil-etilen-diamina, en cantidad igual a la mitad del peso de la penicilina.

Finalmente esta mezcla obtenida se presenta en forma de polvo microcristalino, con una actividad de la sal de penicilina de 1.200 a 1.300 UO por mg, dotada de un gran poder retardador.

Antibióticos S.A.

El 14 de septiembre de 1955 se entrega ante el registro una solicitud de una patente de invención por veinte años sobre un “Nuevo procedimiento de obtención de derivados de penicilinas, insolubles o poco solubles en el agua”³⁵⁷, a favor de la empresa madrileña *Antibióticos S.A.*

³⁵⁶ AHOEPM, patente de introducción 206.255, a favor de *Unión Químico Farmacéutica S.A.E.*, patente presentada en siete hojas foliadas y escritas a máquina y firmada en Madrid, el 13/11/1952; se concedió el 24/11/1952 y fue publicada el 01/01/1953.

³⁵⁷ AHOEPM, patente de invención 223.973, a favor de *Antibióticos S.A.*; la memoria descriptiva, firmada en Madrid el 14/09/1955, consta de cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara, la patente fue autorizada el 07/11/1955 y publicada el 16/12/1955.

Ya era un hecho aceptado universalmente que de los derivados de acción retardada de la penicilina, la penicilina G benzatina (o penicilina G-dibencil-etileno-diamínica), era la que presentaba niveles terapéuticamente activos en sangre durante períodos de tiempo más prolongados. En esta línea de trabajo, los autores del procedimiento, proponen que para la obtención de derivados dibencil-etileno-diamínicos de la penicilina, podían utilizarse, además de la penicilina G, otras penicilinas, en concreto la para-hidroxi-bencil-penicilina y la para-fenoxi-metil-penicilina o penicilina V, poniendo en reacción sus sales sódicas o potásicas o su sal trietil-amínica en solución acuosa, con otra disolución, también acuosa, de una sal de dibencil-etileno-diamina, preferentemente la sal formada con un ácido orgánico débil, de las que por su mayor solubilidad aconseja utilizar el acetato, en presencia de carboxi-metil-celulosa como agente de suspensión.

Con estos derivados, según los autores de este procedimiento, no solo se conseguían acciones prolongadas sino que, además, presentaba ciertas ventajas; así, la p-hidroxi-bencil-penicilina muestra una actividad antibiótica superior a la de la penicilina G frente a determinados microorganismos y la virtud de la penicilina V es, en su actividad por vía oral, muy superior a la presentada por la penicilina G. Se exponen en la memoria dos ejemplos descriptivos de los pasos seguidos durante el proceso de elaboración de estos derivados en el laboratorio:

“Ejemplo I: En un vaso de precipitados se disuelven con agitación 28,5 g de acetato de dibenciletilenodiamina en 300 cm³ de agua, añadiendo después 0,6 g de carboximetilcelulosa de viscosidad media y agitando hasta completa disolución.

En otro vaso provisto de agitador mecánico se disuelven 53,1 g de sal sódica de fenoximetilpenicilina en 350 cm³ de agua. Agitando fuertemente, se vierte en chorro fino sobre esta disolución, por medio de una bureta, la disolución del acetato de dibenciletilenodiamina. Esta adición provoca la aparición de un finísimo precipitado blanco que aumenta conforme se añade el líquido. Terminada la adición, se enfría exteriormente con agua helada, y se continúa la agitación durante un cuarto de hora.

El precipitado formado, blanco y cristalino, se filtra al vacío, empleando un embudo de vidrio poroso y un matraz de kitasato, se escurre bien, lava con 50 cm³ de agua helada y luego con 40-50 cm³ de una mezcla de 25 partes de acetona más 75 partes de agua, después se escurre y seca al vacío, a la temperatura de 50-60° C y presión de 2-5 mm. El producto obtenido presenta una actividad antibiótica de 1.120-1.160 U/mg y responde a la fórmula dipenicilina V-Benzatina, teniendo por molécula, dos moléculas de fenoximetilpenicilina por cada molécula de dibenciletilenodiamina...”

“Ejemplo II: En un vaso de precipitado provisto de agitador mecánico se disuelve 0,1 moles de sal sódica de p-hidroxi-bencilpenicilina en 250 cm³ de agua. Sobre esta disolución se añade gota a gota, y agitando fuertemente, otra de 20 g de acetato de dibenciletilenodiamina en 220 cm³ de agua, en la que previamente se habrán disuelto 0,45 g de carboximetilcelulosa de viscosidad media. La adición de la disolución del acetato de dibenciletilenodiamina provoca la aparición de un precipitado blanco cristalino, una vez terminada la adición, se enfría exteriormente con agua de hielo y se continúa la agitación durante 15 o 20

minutos, después se filtra al vacío, empleando un embudo de vidrio poroso y un matraz de kitasato. El precipitado se escurre bien y lava luego con unos 30 cm³ de acetona diluída, manteniendo el vacío hasta que pasen totalmente los líquidos de lavado.

El precipitado se seca después en una estufa de vacío a una temperatura de 50-60°C y una presión de 2 a 5 mm. El producto obtenido tiene una actividad antibiótica de 1.100-1.150 U/mg. y su constitución responde a la de una sal dipenicilínica de dibenciletilenodiamina, o sea que contiene por molécula, dos moléculas de p-hidroxibencilpenicilina...”

Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]: Fundación Marqués de Urquijo

El 12 de noviembre de 1955, el *Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]*: *Fundación Marqués de Urquijo* solicitó la concesión de una patente de invención por veinte años sobre “Un procedimiento de obtención de una nueva sal de penicilina”³⁵⁸.

Las distintas sales de penicilina administradas, hasta ese momento, para el tratamiento etiológico de las infecciones bacterianas sensibles a ella tenían el inconveniente, por tratarse de sales derivadas de la penicilina G, solubles o insolubles, de ser muy sensibles a la concentración de hidrogeniones existente en la cavidad gástrica, que inactivan a la penicilina por un proceso de destrucción química, esto hace que estas sales de penicilina no resulten adecuadas para ser administradas por vía oral.

El proceso de destrucción en el estómago es tanto más rápido cuanto más soluble sea la sal de penicilina, de modo que la inactivación será más rápida con las sales solubles sódicas y potásicas que con las más insolubles sales procaínica y alumínica, siendo la más estable la sal de benzatina.

Por el contrario, este inconveniente no lo presenta la llamada fenoxi-metil-penicilina o penicilina V ácida, una penicilina prácticamente insoluble a la concentración de iones hidrogeno de la cavidad gástrica, incluso en condiciones patológicas de hiperacidez o hiperclorhidria; sin embargo tienen el inconveniente de no poder administrarse por vía parenteral, ya que al mezclarse con agua se liberan iones hidrógeno a la suspensión acuosa, provocando una acidez incompatible para los tejidos y torrente sanguíneo humano.

Se pretende, con la propuesta presentada, obtener una sal de penicilina capaz de ser activa y adecuada tanto para la administración oral como para la parenteral. Esta sal, por vía oral, presenta una estabilidad en estómago que permite su paso a cavidad intestinal, de donde es absorbida por el torrente circulatorio hasta el foco infeccioso. Por vía parenteral, su insolubilidad garantiza su persistencia en el punto de la inyección, desde donde se va liberando lentamente, de modo que una dosis terapéutica inyectada de 300.000 unidades de penicilina, permite obtener concentraciones terapéuticas de penicilina durante una semana o más; si la dosis es de 600.000 unidades, los niveles de penicilina activos contra los gérmenes sensibles se mantienen por periodos de quince

³⁵⁸ AHOEPM, patente de invención 224.971 solicitada por el *Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]*: *Fundación Marqués de Urquijo*, el 12/11/1955, a través de una memoria descriptiva compuesta por ocho hojas foliadas; la patente fue concedida el 23/12/1955 y hecha pública el 01/02/1956.

días y, según los autores, si la dosis fuera de 1.200.00 unidades, los niveles se mantendrían durante un mes o más de duración.

El procedimiento de obtención de esta nueva sal di-penicilina V benzatina, constituye el objeto de esta patente de invención. Para ello se disuelve penicilina V ácida, en un disolvente adecuado, en presencia de benzatina base, también disuelta en un disolvente conveniente, de modo que sus concentraciones sean tales que con la mezcla de ambas se exceda el producto de solubilidad de la nueva sal en el líquido madre resultante. Los autores registran en la memoria las conclusiones de sus ensayos, presentando cuadros con los resultados de sus experimentos: exponen un estudio comparativo en donde analizan las diferencias de las pérdidas, por inactivación a pH 2,8, en distintos periodos de tiempo, presentadas entre la penicilina V ácida, la penicilina V benzatina y la penicilina G procaína.

Pérdidas por inactivación a pH 2,8, en distintos periodos de tiempo.

	<u>Penicilina V. Acido</u>	<u>Penicilina V. Benzatina</u>	<u>Penicilina G. Procaína</u>
4 ^a hora	14%	23%	74%
8 ^a "	24%	37%	100%
24 ^a "	45%	62%	- -

Estos resultados se confirman, de acuerdo con la memoria a la que seguimos, con los obtenidos en la clínica, comprobándose, según los autores, que las concentraciones sanguíneas de penicilina conseguidas tras la administración oral de esta nueva sal di-penicilina V benzatina, son comparables a las obtenidas con el ácido fenoxi-metil-penicilínico o penicilina V ácida; lo que se corrobora con el siguiente experimento: a cuatro sujetos en ayunas se les administra una tableta con 100.00 unidades de la sal de penicilina V benzatina y a otros cuatro, en las mismas condiciones, se les administra, también por vía oral 100.000 unidades de penicilina V ácida.

valores de concentraciones de penicilina en sangre expresados en U./cc., tras la administración por vía oral de 100.000 U.I. en cuatro pacientes en ayunas.

	<u>Penicilina V. Acido</u>	<u>Penicilina V. Benzatina</u>
1 ^a hora	0,49) - 0,32 (H = 0,47 0,61) 0,45 (0,55) - 0,35 (H = 0,42 0,40) 0,39 (
4 ^a hora	0,02) - 0,04 (H = 0,03 0,06) 0,01 (0,03) - 0,03 (H = 0,04 0,02) 0,08 (

El mismo experimento se realizó con otros dos grupos de cuatro sujetos, tras la ingesta de una comida normal a base de hidratos de hidratos, proteínas y grasas:

valores de concentraciones de penicilina de sangre, expresados en U./c.c., tras la administración por vía oral, de 100.000 U.I., en cuatro pacientes después de una comida ordinaria.

	<u>penicilina V. Acido</u>	<u>Penicilina V. Benzatina</u>
1ª hora	0,09) - 0,23 ($\bar{M} = 0,17$ 0,16) 0,21 (0,15) - 0,21 ($\bar{M} = 0,14$ 0,06) 0,13 (
2ª hora	0,47) - 0,39 ($\bar{M} = 0,44$ 0,63) 0,29 (0,40) - 0,37 ($\bar{M} = 0,39$ 0,25) 0,52 (
5 1/2 horas	0,10) - 0,03 ($\bar{M} = 0,05$ 0,06) 0,02 (0,05) - 0,02 ($\bar{M} = 0,05$ 0,07) 0,04 (

Como se advierte, los resultados obtenidos en ambos casos son comparables y de la misma magnitud, lo que lleva a los autores a mantener que la sal de penicilina obtenida por este procedimiento conserva su potencia durante un año o más sin pérdidas de su actividad superiores al 10%, resulta adecuada para su administración por vía oral, así como por inyección parenteral y permite obtener niveles sanguíneos de larga duración; por lo que es susceptible de ser preparada en distintas formas farmacéuticas: tanto en polvos para soluciones o suspensiones inyectables, como para formas de administración oral (sellos, comprimidos, tabletas, cápsulas, grageas), administración rectal (supositorios), e incluso óvulos o candelillas, tanto de aplicación en medicina humana como en veterinaria.

Para finalizar exponen un par de ejemplos del proceso de obtención de la nueva sal di-penicilina V benzatina³⁵⁹.

4.e. Sales estables de penicilina: sal bis-(fenil-metilen-amino)-etano de la penicilina

Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]: Fundación Marqués de Urquijo

El 16 de Junio de 1953 se presentó a registro una solicitud de patente de introducción, a favor del *Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.], Fundación Marqués de Urquijo*, por un “Nuevo procedimiento de obtención de una sal estable de penicilina”³⁶⁰.

³⁵⁹ Ejemplo I: disuelve 7,03 g de penicilina V ácida en 170 cc de cloroformo, a temperatura ambiente y bajo agitación. Por otro lado disuelven 2,40 g de benzatina base en 100 cm³ de cloroformo. Se unen ambas soluciones y, al cabo de cierto tiempo, se produce un precipitado cristalino de la nueva sal.

Ejemplo II: se disuelven 7,03 g de penicilina V ácida en 60 cc de acetona. Por otro lado se disuelven 2,40 g de dibencil-etilen-diamina o benzatina base en 100 cc de cloroformo. Sobre esta solución se añaden los 60 cc de solución acetónica de penicilina V ácida, bajo agitación, consiguiéndose un precipitado blanco que, filtrado y desecado, proporciona en estado de pureza cristales de la nueva sal di-penicilina V benzatina.

³⁶⁰ AHOEPM, patente de introducción 209.812 a favor de *Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.], Fundación Marqués de Urquijo*, empresa que aparece domiciliada en Madrid, en el número 95 de la calle de Alcalá. Según consta en la memoria: “La invención a que hace referencia la memoria descriptiva constituye una novedad industrial con características y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de

Desde el principio, una de las inquietudes de los investigadores dedicados al estudio de la penicilina, fue encontrar formas más estables que permitieran su administración por vía oral y mantener niveles terapéuticos activos en sangre durante mucho más tiempo. El método que se pretende introducir permite obtener una sal de penicilina muy estable y que, por su extremada insolubilidad, puede administrarse en todas las formas farmacéuticas: inyectables, comprimidos, jarabes, etc.; esto, unido a la falta de sabor del producto obtenido, evita inconvenientes a su administración oral.

El procedimiento que se preconiza es barato y sencillo y consiste en asociar la penicilina y el diclorhidrato de bis-(fenil-metilen-amino)-etano del modo siguiente: de una parte se prepara una disolución del diclorhidrato de bis-(fenil-metilen-amino)-etano en una concentración que, a la temperatura a que haya de mezclarse con la penicilina, no exceda de su propio factor de solubilidad. Por otro lado se prepara la solución de penicilina, partiendo bien de una penicilina G sódica, una penicilina G N-etil-piperidínica en agua, una penicilina ácido no inactivada en *buffer*, o cualquier otra sal soluble de penicilina; cuidando que el pH de la solución se encuentre entre dos niveles, de modo que no sea tan alto que libere el bis-(fenil-metilen-amino)-etano en forma de base libre, ni tan bajo que inactive o precipite la penicilina; además, la concentración de la penicilina debe ser tal que, unida a la solución del diclorhidrato de bis-(fenil-etilen-amino)-etano, exceda del factor de solubilidad del conjunto a la temperatura a la que se trabaje. Obtenidas estas dos soluciones en las condiciones antedichas, se mezclan para obtener por precipitación la sal bis-(fenil-etilen-amino)-etano de la penicilina, sal que está dotada de gran estabilidad y, por tanto, con las ventajas que se perseguían. El precipitado se deseca y prepara en cualquiera de las formas farmacéuticas citadas y aptas para su administración.

4.2.e. Asociaciones de penicilina con otros compuestos de actividad terapéutica

4.2.e.a. Complejos penicilina-antitoxinas

Fernando Goddin Rouleau y Rafael Ibáñez González

Con fecha 5 de diciembre de 1949, se presentó una solicitud para registrar una patente de invención, presentada por Fernando Goddin Rouleau y Rafael Ibáñez González, sobre un “Procedimiento de elaboración de complejos antibióticos-antitoxinas anhidros”³⁶¹.

La gangrena gaseosa, muy frecuente en heridas de guerra y otras producidas por accidentes traumáticos, es una enfermedad causada por la toxina del *Clostridium perfringes*; su tratamiento, sin olvidar las acciones quirúrgicas y asociado a las mismas,

explotación exclusiva que por ella se solicita, de acuerdo con las prescripciones del Estatuto vigente de la Propiedad Industrial de 26 de julio de 1929, texto refundido, publicado el 30 de abril de 1930”. El procedimiento reivindicado se presenta en cinco páginas, escritas a máquina y firmadas el 16/06/1953, fue autorizada su concesión el 05/01/1954 y publicada el 16/02/1954.

³⁶¹ AHOEPM, patente de invención 190.684, a favor de Fernando Goddin Rouleau y Rafael Ibáñez González, ambos residentes en Madrid, en la calle Manuel Becerra, 15 dupl. 5º E, el primero y en el número 44, 3º de la calle Montesquenza, el segundo. Su trabajo lo exponen en una memoria formada por siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, está firmada en Madrid, a 05/12/1949, se concedió el 06/02/1950 y fue publicada el 01/03/1950.

era a base de la antitoxina gangrenosa pero, según el criterio de los autores, si a este tratamiento lo asociamos con penicilina para que actúe como coadyuvante de la antitoxina, conseguiríamos una profilaxis completa e inmediata de las heridas graves, constituyendo esta asociación, el tratamiento de elección, según queda acreditado por la experiencia durante la Segunda Guerra Mundial (1939-1945) y por la bibliografía aportada por los autores³⁶².

El tétanos es otra enfermedad en la que el sistema nervioso se daña por una toxina producida por una bacteria anaerobia, *Clostridium tetanis*; este germen es sensible *in vitro* a la penicilina y, por tanto, parece razonable que la asociación penicilina-antitoxina fuera también un tratamiento de elección, ya que el antibiótico actuaría sobre el germen causal y la antitoxina sobre la toxina; los autores aportan referencias bibliográficas que apoyan esta teoría³⁶³.

Hacen hincapié los solicitantes que este tipo de tratamiento ‘antibiótico-antitoxina’, tendría interés no solo en guerra, sino también en tiempo de paz, y con carácter tanto curativo como preventivo en caso de accidentes, tanto para medicina humana como veterinaria.

En la prevención de posibles consecuencias de accidentes y para proteger a los heridos de cualquier peligro de infección grave, los autores consideran de elección un complejo antibiótico-antitoxina polivalente en el que asocian dosis preventivas de antitoxinas tetánica y gangrenosa polivalente (perfringes - vibrión séptico- edemaciens - histolítico) con una dosis suficiente de penicilina de eliminación retardada.

Para que este complejo sea eficaz, es necesario que se mantenga en forma estable, para ello la forma idónea del complejo sería la anhidra; es por esto que el objeto de la propuesta presentada por estos autores consiste en la elaboración de complejos anhidros antibióticos-antitoxinas; para ello someten al antibiótico a desecación completa en un vehículo protector coloidal, formado por una solución proteínica portadora de anticuerpos específicos, consiguiendo de esta forma proteger al antibiótico durante el proceso de desecación y obtener un complejo medicamentoso antibiótico-antitoxina prácticamente anhidro y de probada eficacia terapéutica.

La solución proteínica utilizada como vehículo protector coloidal está formada por uno o varios sueros antitóxicos, tales como suero antidiftérico, suero antitetánico, suero antigangrenoso polivalente, suero anticarbuncoso, suero contra la septicemia

³⁶² Los autores señalan las siguientes referencias: “Gledhill W. C. (1945) *Lancet*, II, 264 - Langley F.H. y Win-Kelstein L.B. (1945), *J. Amer. Med. Ass.* 128,783 - Patterson T.C. Et Al. (1945) *Brit. J. Surg* 33,74 - Jeffrey J.S. y Thomson (1944) *Brit. J. Surg.* 32,159), lo que ha sido confirmado por los trabajos experimentales de Mc. Intosh J. y Selbie F.P. (*Lancet*, I, 793, 1943) y por las de Nagler F.P.O. (*Brit. J. Exp. Path.* 26,57, 1945). / A idénticas conclusiones conducen los resultados de Florey, Herell y Garrod (citados por N. Grünninger, *Penicilina*, 1946, pág. 137), los cuales recomiendan el tratamiento con fuertes dosis de Antitoxina y Penicilina, incluso con soluciones mixtas de las que forman parte en unos 200 cm³ de líquido - que se administran por el procedimiento gota a gota i.v. - 50.000 U.O. de Penicilina y 50.000 U.I. de Antitoxina”.

³⁶³ “Buxton y Kurman (citados por Grünninger) han comunicado resultados favorables, y aunque Altemeier W.A. (*J.A.M.A.* 1946 - 130.67) duda de la acción terapéutica de la penicilina sola, por actuar únicamente sobre el germen y no sobre la toxina excretada por él, es evidente que la asociación de un agente que inactive esta última, con la acción bactericida de la penicilina significa un tratamiento racional de la enfermedad”.

hemorrágica y otros, de origen equino, bovino, porcino u otro, nativos o purificados y concentrados (antitoxinas o globulinas específicas).

Según los resultados de las investigaciones de los autores, la desecación de soluciones mixtas de penicilina-antitoxina, no solo no perjudican al antibiótico o a las antitoxinas, sino que las últimas actúan como estabilizador del primero durante la desecación, afirmando que la desecación de la penicilina en solución proteínica protege al antibiótico de modo que no se hace preciso recurrir a la liofilización como método industrial de desecación del complejo, obteniéndose, con métodos de desecación más sencillos, estabildades del complejo de dos o más años.

En opinión de los autores, con la obtención de este complejo medicamentoso se logra una profilaxis completa e inmediata de las heridas graves, descartando las posibles infecciones gangrenosas y tetánicas y las complicaciones infecciosas por gérmenes gram-positivos; se obtiene, asimismo, economía en el precio de elaboración del complejo, ya que no se necesitan procedimientos de desecación costosos como la liofilización, ni el envasado por separado del antibiótico y de las antitoxinas; por último, destacan la facilidad de su administración, ya que el complejo va dispuesto en un envase especial, también patentado por los mismos autores, dotado de absoluta hermeticidad y de un manejo práctico y sencillo, ya que van en un mismo cartucho el complejo profiláctico anhidro, el agua estéril para su redisolución y una jeringuilla estéril para su inyección.

Los autores de la memoria mantienen que todo lo referido sobre los complejos penicilina-antitoxina gangrenosa polivalente, penicilina-antitoxina tetánica y penicilina-antitoxinas tetánica y gangrenosa polivalente, puede aplicarse también para los complejos penicilina-antitoxina diftérica, penicilina-sueros o antitoxinas veterinarias y, en general, todas las asociaciones de antibióticos (penicilina, estreptomcina, etc.) y antitoxinas (sueros antitetánicos, antigangrenosos, antidiftéricos, etc.) Estos complejos obtenidos y presentados en el invento se pueden preparar de distintas maneras:

- Por mezcla de una solución o suspensión acuosa del antibiótico con la solución proteínica.
- Por disolución o suspensión del antibiótico desecado en la solución proteínica.
- Por disolución de la solución proteínica desecada en la disolución o suspensión acuosa del antibiótico.

Finalmente, la solución mixta del complejo antibiótico-antitoxina se somete a desecación completa con lo que se consiguen complejos antibiótico-antitoxina completamente anhidros y estables.

A título de ejemplo los autores exponen una fórmula para el complejo profiláctico penicilina-antitoxina tetánica-antitoxina gangrenosa polivalente: procaina-penicilina para suspensión acuosa (500.000 U.I.), antitoxina tetánica concentrada (5.000 U.I.) y antitoxina grangrenosa polivalente (5.000 U.I.); esta antitoxina grangrenosa polivalente está conformada por perfringens (2.000 U.I.), vibrión séptico (1.500 U.I.), edemaciens (1.000 U.I.) e histolítico (500 U.I.)

Estas cantidades en 5 cc de solución, antes de desecar y después de reconstituir, para una dosis preventiva administrada en inyección intramuscular. Presentan también otra fórmula para el complejo curativo penicilina-antitoxina diftérica: procaina-

penicilina para suspensión acuosa (500.000 U.I.), antitoxina diftérica (25.000 U.I.) en 5 cc de solución antes de desecar y después de reconstituir, para una inyección intramuscular.

000

Los mismos autores presentaron, el 5 de julio de 1950, una solicitud para un primer certificado de adición por "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 190.684, por un procedimiento de elaboración de complejos antibióticos-antitoxinas anhidros"³⁶⁴. Los autores comprobaron que la solución proteínica que constituía el coloide protector, en lugar de contener anticuerpos específicos, era portadora de antígenos capaces de inducir una respuesta inmunológica con producción de anticuerpos en el organismo al que se inyecta el complejo curativo o preventivo. Por este motivo, hay un periodo de tiempo entre la inyección del antígeno y el desarrollo de la inmunidad durante el cual el enfermo no está protegido frente a la infección, ello hace aconsejable asociar al antígeno, un suero o antitoxina que aporten al paciente inmediatamente los anticuerpos necesarios para dicha protección y que al mismo tiempo coadyuven con el antibiótico para erradicar la infección.

Presentan, en la memoria, un ejemplo práctico de aplicación: utilizan un complejo de penicilina-toxoide estafilocócico para el tratamiento de las estafilococias agudas y crónicas y explican la composición del complejo del siguiente modo: se preparan seis dosis con cantidades fijas de penicilina (excepto la primera) y cantidades progresivas del toxoide. La penicilina puede ser penicilina retardada, como la penicilina-procaína, o penicilina cristalizada. Las mezclas se preparan con las siguientes proporciones:

	Penicilina		Toxoide	Agua
	Procaina	Cristalizada		
Vial 1	300.000 U.	100.000 U.	0.1 c.c.	1,9
" 2	150.000 U.	50.000 U.	0.2 c.c.	1,8
" 3	"	"	0.4 c.c.	1,6
" 4	"	"	0.7 c.c.	1,3
" 5	"	"	1 c.c.	1
" 6	"	"	1 c.c.	1
Total	1.050.000	350.000	3,4 c.c.	
	1.400.000			

Se someten a desecación y se envasan, previa valoración del complejo desecado, en seis viales con tapón de goma perforable. En el momento de su utilización se añaden

³⁶⁴ AHOEPM, certificado de adición 193.793, a favor de Fernando Goddin Rouleau y Rafael Ibáñez González; desarrollan su reivindicación en una memoria descriptiva escrita a máquina, en cuatro hojas foliadas; la solicitud se presentó al registro el 5/07/1950 y fue publicada meses después, el 1/09/1951.

2 cc de agua destilada estéril exenta de pirógenos, se agita y se inyecta el volumen total por vía intramuscular. Las inyecciones se irán poniendo con 48 horas de intervalo.

4.2.d.b. *Complejos penicilina-quinina*

Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]: Fundación Marqués de Urquijo

El 6 de diciembre de 1955 se presenta, ante el registro, una memoria descriptiva que acompaña a la solicitud de una patente de introducción por diez años por “Un procedimiento de obtención de Penicilina–G–Quinina”³⁶⁵ a favor del *Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]*, *Fundación Marqués de Urquijo*.

Hasta el momento en que se presenta este expediente, casi todo el interés de los investigadores se había dirigido a la obtención de formas de acción retardada de la penicilina, con el objeto de conseguir concentraciones bacteriostáticas de penicilina en el organismo prolongadas en el tiempo. Para ello, se habían preparado combinaciones que proporcionaran sales insolubles o poco solubles de penicilina con acción muy retardada; sin embargo, en ocasiones, se consideró asociar la penicilina con otros compuestos de actividad terapéutica diferente a la del antibiótico, con lo que no solo se consiguiera obtener compuestos de escasa solubilidad, sino con el doble fin de sumar su propio efecto terapéutico al bacteriostático de la penicilina; así, por ejemplo, se había ya planteado la asociación de penicilina con antihistamínicos con el propósito de tratar infecciones a enfermos con alergia a la penicilina.

Basándose en esta idea de asociar penicilina a otros medicamentos para sumar los efectos terapéuticos de ambos y a la vez conseguir compuestos estables y capaces de permanecer de modo prolongado en el organismo a niveles terapéuticos, los solicitantes presentan la reivindicación sobre un procedimiento que pretenden introducir en el país y con el que parece, según los autores, que se consiguen excelentes resultados: se trata de la obtención de una combinación de penicilina G con quinina, con la cual se consigue una sal de penicilina con un grado de insolubilidad entre el de la penicilina-procaína y el de la penicilina-benzatina, que además suma las propiedades antibióticas de la penicilina con la actividad antibacteriana de la quinina, ampliamente utilizada como antipalúdico y activa también frente a otros microorganismos bacterianos, como el neumococo. El procedimiento descrito se desarrolla de la siguiente manera:

“... 1 centimol de clorhidrato de quinina se disuelve en 300 cm³ de solución acuosa de metilacetona al 6,6% a 60°C, en vaso de precipitado de 500 cm³ manteniéndose la temperatura durante la disolución por baño-maría y ayudándose esta por agitación mecánica.

En otro pequeño vaso de precipitados de 23-50 cm³ se disuelve a la temperatura ambiente un centimol de penicilina G sódica en 12-20 cm³ de agua destilada, compruébese la transparencia perfecta da ambas soluciones preparadas (caso contrario fíltrese a las temperaturas de régimen) (...) Sin sacar

³⁶⁵ AHOEPM, patente de introducción 225.437 a favor del *Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]*, *Fundación Marqués de Urquijo*, que figura con domicilio en el número 95 de la madrileña calle de Alcalá. La memoria en la que va descrita la solicitud de patente está compuesta por cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está presentada en Madrid, el 06/12/1955, la patente fue concedida el 14/01/1956 y se publicó el 16/02/1956.

del baño caliente, pero interrumpiendo el suministro de calor al baño, y continuando la agitación, añádase la solución penicilina sobre la de clorhidrato de quinina...”

De este modo se va formando un precipitado que, por posterior filtración y desecación a vacío, nos va a proporcionar un complejo penicilina G quinina de elevada pureza.

000

Al día siguiente, el 7 de diciembre de 1955, la misma empresa, *Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]*, *Fundación Marqués de Urquijo*, presentó al registro otra solicitud, esta vez sobre una patente de invención por “Un procedimiento de obtención de sales poco solubles de Penicilina V Quinina”³⁶⁶.

Como ya se vio en la patente precedente, fuera de nuestras fronteras ya se había intentado -y obtenido con éxito- una sal poco soluble de penicilina G quinina con la que se sumaban los efectos antibióticos y antibacterianos de ambos compuestos y se conseguían, además, los prácticos efectos de la poca solubilidad de la sal obtenida.

Estos resultados pueden mejorarse, en opinión de los firmantes de este expediente, de un modo considerable en la obtención de penicilina V quinina, ya que la penicilina V es muy estable y además es resistente a los ácidos, por lo que es muy eficaz tanto por vía parenteral como por vía oral e incluso por vía rectal.

Los autores consiguieron, al mezclar soluciones acuosas de penicilina V con soluciones acuosas de quinina, precipitar una sal de penicilina V quinina con la que, según los investigadores, se consiguen las ventajas que se perseguían. El desarrollo del proceso se explica del siguiente modo:

“En un gran vaso de precipitados disuélvanse 40 gramos de clorhidrato de quinina en agua a 54-56°C., agitando lentamente hasta disolución total. Filtrese. En caso de que en la filtración haya descendido la temperatura, lo que puede evitarse con el usual artificio de filtración en caliente, llévase de nuevo el líquido a los 54-56°C.

En vaso aparte, disuélvanse 39 g. de penicilina V potásica en 300 cm³ de agua.

Gotéese esta solución sobre la primera con agitación. Terminada la adición, enfríese en vaso reactor en baño de agua corriente y finalmente en baño de agua-hielo hasta los 15° C. Filtrese con succión. Deséquese en estufa de vacío a 45-50° C, el sólido obtenido que demuestra ser penicilina V quinina...”

Estos complejos penicilina-quinina, asocian sales de penicilina poco solubles y por tanto de acción muy retardada, con quinina, con la ventaja de que se suman las acciones antibióticas de la penicilina con la actividad antibacteriana de la quinina.

³⁶⁶ AHOEPM, patente de invención 225.454 a favor de *Instituto de Farmacología Española S.L. [I.F.E.]*, *Fundación Marqués de Urquijo*, patente presentada y descrita en una memoria de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina, por una sola cara, que está firmada el 07/12/1955; la patente fue concedida el 16/01/1956 y publicada el 16/02/1956.

4.2.f. Formas farmacéuticas especiales

José Romeu Guardiola, Isidro Alsina Argemí, Pedro Torrella Oliva y Carlos Más Gibert.

En el mes de mayo de 1947, un grupo de empresarios catalanes presentaron una solicitud para patentar a su nombre un “Procedimiento de preparación de tabletas de goma de mascar con penicilina incorporada”³⁶⁷.

Basándose en información recogida de los laboratorios americanos *E. R. Squibb & Sons*, domiciliados en el 745 de la Quinta Avenida de Nueva York, según la cual en Estados Unidos se había comercializado ya un ‘chicle’ o goma de mascar con penicilina incorporada, con efectos terapéuticos en el tratamiento de determinadas enfermedades de la boca, nuestros solicitantes reivindican con esta patente su derecho a introducir y explotar un procedimiento novedoso en España: unas tabletas o pastillas masticables, refrescantes y aromatizadas con mentol o ácido cítrico, a las que incorporan por simple mezcla unas 20.000 unidades de penicilina por pastilla o ‘chicle’.

Lo esencial del proceso consiste en la estabilización de la penicilina, para ello se mezcla en forma de sal cálcica soluble y se emulsiona con retardadores grasos, de manera que se libere lentamente la penicilina con la saliva.

Jesús Barrachina Aparisi

Con el fin de proporcionar a los laboratorios farmacéuticos un nuevo procedimiento industrial para preparar supositorios de penicilina, el solicitante presenta demanda de solicitud de una nueva patente de invención el 11 de mayo de 1948, bajo el título de “Un procedimiento industrial de preparación de la penicilina, de forma que sea susceptible de poderse administrar por vía rectal”³⁶⁸.

“En primer lugar se mezcla a una temperatura no superior a 10º C Colesterina, Esteres colestirínicos, Alcohol melísico y Cerótico, en partes iguales y se trituran para formar una masa homogénea, estable, no evacuante y absorbible, que funda alrededor de 37º C, a la cual se le añade la penicilina en proporción de 10.000 Unidades Oxford por cada dos gramos de masa o de mayor cantidad de Unidades, según las dosis que se hayan de administrar; conseguida la masa, se convierte en supositorios sometiéndola a una presión que la obliga a atravesar por unos tubos de un diámetro conveniente, según la estructura que se le quiera dar, cortándose al peso o medida conveniente el producto obtenido,

³⁶⁷ AHOEPM patente de introducción 178.294 a favor de José Romeu Guardiola, domiciliado en Barcelona, calle Diputación 51; Isidro Alsina Argemí, residente en Sabadell (Barcelona), carretera de Tarrasa 160; Pedro Torrella Oliva, residente en Sabadell, calle Manso 23 y Carlos Más Gibert, domiciliado en la calle Diputación 224 de Barcelona. La memoria consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada y entregada en Barcelona, a 19/05/1947; la autorización se concedió el 30/06/1947 y su publicación fue oficializada el 01/10/1947.

³⁶⁸ AHOEPM patente de invención 183.655 a favor de Jesús Barrachina Aparisi, domiciliado en la calle de Fernando el Católico 27 de Valencia; presenta su solicitud en una memoria, escrita a máquina, en cuatro páginas por una sola cara, firmada en Madrid, a 11/05/1948; la patente se aprobó el 25/06/1948 y se hizo pública el 01/11/1948. Consta en la memoria descriptiva que la invención presentada constituye una novedad industrial que, de acuerdo con el Estatuto vigente sobre propiedad industrial de 26 de julio de 1929 (*Gaceta* 30/04/1930), es merecedora del privilegio de explotación exclusiva.

envasándose en tubos o ampollas de cristal neutro completamente asépticos cerrados o no al soplete, y presentados en cajas de un material aislante...”

Las patentes españolas de penicilinas: tablas

Presentamos, a continuación, una tabla general de las patentes de penicilinas recogidas y estudiadas, ordenadas siguiendo un orden creciente del número de expediente de la patente.

Penicilinas				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Destilerías Aromáticas S.A.</i>	Bilbao	169.274	Procedimiento de obtención de penicilina y otras drogas medicinales partiendo de micro-organismos llamados hongos	Invencción
Carlavilla del Bario, Julián; Benoís, Miguel	Madrid	177.419	Un procedimiento de estabilización de la penicilina para uso exterior	Invencción
Romeu Guardiola, José; Alsina Argemí, Isidro; Torrella Oliva, Pedro; Mas Ginert, Carlos	Barcelona	178.294	Procedimiento de preparación de tabletas de goma para mascar, con penicilina incorporada	Introducción
Barrachina Aparisi, Jesús	Valencia	183.655	Un procedimiento industrial de preparación de la penicilina, de forma que sea susceptible de administrarse por vía rectal	Invencción
Bassas Grau, Enrique	Barcelona	186.907	Un procedimiento para la preparación de soluciones acuosas de penicilina	Invencción
<i>Vigoncal S.A.</i>	Madrid	188.443	Un procedimiento químico industrializable para obtener una suspensión acuosa de penicilina insoluble	Invencción
<i>EFEYN S.A.</i>	Madrid	189.110	Un procedimiento para la preparación de un vehículo para conseguir la acción sostenida de la penicilina	Invencción
<i>EFEYN S.A.</i>	Madrid	189.223	Un procedimiento para la preparación de un vehículo hidro-oleoso para conseguir acción sostenida de la penicilina	Invencción
Bassas Grau, Enrique	Barcelona	189.651	Un procedimiento para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones de penicilina, activas por vía gástrica o inyectable	Invencción
<i>Laboratorios Reunidos S.A.</i>	Madrid	190.668	Un procedimiento de fabricación de antibióticos por cultivo de mohos en un medio químico sintético	Invencción
Goddin Rouleau, Fernando; Ibáñez González, Rafael	Madrid	190.684	Un procedimiento de elaboración de complejos antibióticos-antitoxinas, anhidros	Invencción
Goddin Rouleau,	Madrid	193.793	Mejoras introducidas en el objeto de	Certificado

Fernando; Ibáñez González, Rafael			la patente principal número 190.684, por un procedimiento de elaboración de complejos antibióticos-antitoxinas, anhidros	de adición
Bassas Grau, Enrique	Barcelona	195.938	Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 189.651, por un procedimiento para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones de penicilina, activas por vía gástrica o inyectable	Certificado de adición
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	Madrid	205.780	Procedimiento para esterilizar disoluciones de penicilina	Invencción
<i>Unión Química del Norte de España S.A.</i>	Barcelona	206.205	Un procedimiento para obtener nuevos preparados de penicilina, dotados de gran poder difusor	Invencción
<i>Unión Química del Norte de España S.A.</i>	Barcelona	206.255	Un procedimiento para la preparación de una sal de penicilina dotada de gran poder retardador	Introducción
<i>Antibióticos S.A.</i>	Madrid	206.653	Procedimiento de obtención de amino-ésteres de penicilina	Invencción
<i>Antibióticos S.A.</i>	Madrid	206.654	Procedimiento de obtención de amino-ésteres de penicilina	Invencción
<i>Antibióticos S.A.</i>	Madrid	206.655	Procedimiento de obtención de amino-ésteres de penicilina	Invencción
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	Madrid	209.812	Un nuevo procedimiento de obtención de una sal estable de penicilina	Introducción
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	Barcelona	213.291	Procedimiento para reparar la N-N-dibencil-etileno-diamina-dipenicilina G	Invencción
<i>Atral S.L.; Dr. Esteve S.A.</i>	Portugal / Barcelona	217.456	Procedimiento para preparar derivados del ácido penicilínico con actividad terapéutica	Invencción
<i>Antibióticos S.A.</i>	Madrid	239.973	Un nuevo procedimiento de obtención de derivados de penicilinas insolubles o poco solubles en el agua	Invencción
<i>Antibióticos S.A.</i>	Madrid	239.974	Un nuevo procedimiento de obtención de penicilinas por fermentación	Invencción
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	Madrid	224.971	Un procedimiento de obtención de una nueva sal de penicilina	Invencción
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	Madrid	225.437	Un procedimiento de obtención de penicilina-G-quinina	Introducción
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	Madrid	225.454	Un procedimiento de obtención de sales poco solubles de penicilina-V-quinina	Invencción
<i>Sociedad Española de Especialidades Farmaco-Terapéuticas S.A.</i>	Barcelona	225.960	Un procedimiento para preparar derivados de ácido penicilínico	Invencción
<i>Sociedad Española Basipa S.A.</i>	Barcelona	227.116	Un procedimiento para la estabilización de los extractos	Invencción

			crudos penicilínicos en soluciones hidroalcohólicas y/o en presencia de derivados mercuriales	
--	--	--	---	--

Penicilinas				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Destilerías Aromáticas S.A.</i>	169.274	17/03/1945	20/03/1945	20/03/1945
Carlavilla del Bario, Julián	177.419	31/03/1947	30/06/1947	01/10/1947
Romeu Guardiola, José; Alsina Argemí, Isidro; Torrella Oliva, Pedro; Mas Ginert, Carlos	178.294	19/05/1947	02/06/1947	07/08/1947
Barrachina Aparisi, Jesús	183.655	11/05/1948	25/06/1948	01/11/1948
Bassas Grau, Enrique	186.907	05/02/1949	07/02/1949	16/03/1949
<i>Vigoncal S.A.</i>	188.443	31/05/1949	01/09/1949	01/12/1949
<i>EFEYN S.A.</i>	189.110	16/07/1949	19/07/1949	01/10/1949
<i>EFEYN S.A.</i>	189.223	27/07/1949	28/07/1949	01/10/1949
<i>Bassas Grau, Enrique</i>	189.651	08/09/1949	13/09/1949	01/12/1949
<i>Laboratorios Reunidos S.A.</i>	190.668	03/12/1949	05/12/1949	16/01/1950
Goddin Rouleau, Fernando; Ibáñez González, Rafael	190.684	05/12/1949	06/02/1950	01/03/1950
Goddin Rouleau, Fernando; Ibáñez González, Rafael	193.793	05/07/1950	--	01/09/1950
Bassas Grau, Enrique	195.938	26/12/1950	27/12/1950	01/02/1951
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	205.780	14/10/1952	17/07/1953	16/09/1953
<i>Unión Química del Norte de España S.A.</i>	206.205	10/11/1952	22/11/1952	01/01/1953
<i>Unión Química del Norte de España S.A.</i>	206.255	13/11/1952	24/11/1952	01/01/1953
<i>Antibióticos S.A.</i>	206.653	05/12/1952	13/02/1953	16/03/1953
<i>Antibióticos S.A.</i>	206.654	05/12/1952	13/02/1953	16/03/1953
<i>Antibióticos S.A.</i>	206.655	05/12/1952	13/02/1953	16/03/1953
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	209.812	16/06/1953	05/01/1954	16/02/1954
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	213.291	23/01/1954	22/05/1954	01/07/1954
<i>Atral S.L.; Dr. Esteve S.A.</i>	217.456	11/09/1954	09/10/1954	11/11/1954
<i>Antibióticos S.A.</i>	239.973	14/09/1955	07/11/1955	16/12/1955
<i>Antibióticos S.A.</i>	239.974	14/09/1955	07/11/1955	16/12/1955
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	224.971	12/11/1955	23/12/1955	01/02/1956
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	225.437	06/12/1955	14/01/1956	16/02/1956
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	225.454	07/12/1955	16/01/1956	16/02/1956
<i>Sociedad Española de Especialidades Farmaco-Terapéuticas S.A.</i>	225.960	07/01/1956	18/04/1956	01/06/1956
<i>Sociedad Española Basipa S.A.</i>	227.116	05/03/1956	14/03/1956	01/05/1956

Clasificación de las patentes de penicilinas	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Sistemas de producción de extractos penicilínicos	3 [10,34 %]
2. Procedimientos de estabilización de los caldos penicilínicos	3 [10.34 %]
3. Ésteres de la penicilina	4 [13.79 %]
4. Penicilinas retardadas: bencilpenicilina-procaína	3 [10.34 %]
5. Penicilinas retardadas: penicilina G insoluble de preparación extemporánea	1 [3.44 %]
6. Penicilinas retardadas: penicilinas resistentes a la penicilinasa	2 [6.89 %]
7. Penicilinas retardadas: derivados dibencil-etileno-diamínicos	3 [10.34 %]

[derivados bencilpenicilina-benzatina]	
8. Penicilinas retardadas: derivados dibencil-etileo-diamínicos [derivados fenoxi-metil-penicilina-benzatina]	3 [10.34 %]
9. Penicilinas retardadas: sales estables bis-(fenil-metilen-amino)-etano de la penicilina	1 [3.44 %]
10. Asociaciones de penicilina: complejos penicilina-antitoxinas	2 [6.89 %]
11. Asociaciones de penicilina: complejos penicilina-quinina	2 [6.89 %]
12. Formas farmacéuticas especiales	2 [6.89 %]
Total	29

4.3. Otros antibióticos

Además de las sulfamidas y penicilinas, a partir de 1945 se presentan, ante el registro español de patentes, una serie de expedientes relacionados con otro tipo de antibióticos que hemos agrupado en este capítulo. De acuerdo con el contenido de las patentes revisadas, estructuramos este grupo de antibióticos en los siguientes seis bloques:

- a. Procedimientos de producción de antibióticos.
- b. Helicidina.
- c. Cloranfenicol.
- d. Tetraciclina.
- e. Nitrofuranos.
- f. Antituberculosos:
 - a. Aurotiosulfato sódico.
 - b. Estreptomina y dihidroestreptomina.
 - c. Ácido para-amino-salicílico (P.A.S) y derivados.
 - d. Hidrazidas.
 - i. Hidrazida del Ácido para-amino-salicílico.
 - ii. Hidrazidas de los ácidos piridin-carboxílicos.
 - iii. Isoniazida o isonicotinil hidrazida y derivados.
 - e. Otros antibióticos antituberculosos: 'Machrolysin'.

4.3.a. Procedimientos de producción de antibióticos

Incluimos en este apartado todos aquellos métodos o procedimientos relacionados con la producción de otros tipos de antibióticos, distintos de los revisados en capítulos precedentes, o bien procedimientos de obtención de antibióticos en general, sin aplicación específica a penicilinas o sulfamidas, elaboración de medios de cultivo para el desarrollo de organismos productores de antibióticos u otros procedimientos, universales o específicos, para la obtención de antibióticos distintos de la penicilina o sulfamidas.

Laboratorios Abelló S.A.: Juan Abelló Pascual

A comienzos de 1945, Juan Abelló Pascual, en representación de los *Laboratorios Abelló S.A.*, presentó un expediente para proteger un método propio relativo a "Un

nuevo procedimiento para extraer del estómago de los rumiantes un principio activo en el tratamiento del reumatismo y de las infecciones crónicas en general”³⁶⁹.

Se había comprobado, gracias a propias experiencias de laboratorio y a ensayos clínicos, que en el estómago de los rumiantes se encuentra un principio activo útil, según su autor, para el tratamiento de todas las infecciones crónicas en general y especialmente del reumatismo.

El objeto de la patente consiste en un nuevo procedimiento para la extracción directa de dicho principio activo. Para conseguirlo, se somete al estómago troceado, obtenido de rumiantes, a un proceso químico para desnaturalizar las proteínas, y evitar que estas provoquen reacciones de sensibilización o anafilaxia en los enfermos. Este paso se puede realizar bien sometiendo los trozos de estómago de rumiante a un proceso de desnaturalización o bien preparando el extracto y desproteinizar este después, por medio de cualquier técnica de precipitación de proteínas, como por ejemplo con la acción del cloruro férrico.

Para liberar el principio activo y conseguirlo en el extracto, debe someterse el órgano a un proceso de digestión o proteólisis, a base de pepsina y ácido clorhídrico; en este proceso se liberan albumosas y peptonas que hay que eliminar, por ejemplo por diálisis. En el extracto también se encuentran fosfatos y sales cálcicas, que también deben descartarse, lo que se consigue por alcalinización, por ejemplo con sosa y calentamiento a 80º C; tras una posterior filtración, se obtiene un precipitado o extracto que conviene acidificar con clorhídrico a un pH de 5,5 para su mejor conservación. Este extracto contiene el principio activo, muy eficaz, a juicio del autor, en el tratamiento del reumatismo y de las infecciones crónicas en general.

Félix Alonso-Misol y Martínez

A finales del 1948, el médico Félix Alonso-Misol y Martínez, solicita patente de invención por un “Procedimiento de obtención de un antibiótico de propiedades microbidas universales”³⁷⁰. Según el autor, con su invento consigue obtener el antibiótico ‘panacea’, capaz de detener el crecimiento de todos los microbios dentro del organismo enfermo y, por tanto, de curar todas las enfermedades infecciosas.

Se trata de un compuesto químicamente puro que obtiene por síntesis química, partiendo de la deshidrogenación y esterificación de los tiazoles y una posterior copulación del producto con un radical alloxacínico, para obtener, siguiendo un procedimiento propio, un aloxacín-tiazol que, tras la adición de un monosacárido en proporciones equimoleculares, une, en condiciones prefijadas, con la hexosa reducida;

³⁶⁹ AHOEPM, patente de invención 168.922, a favor de Juan Abelló Pascual, de nacionalidad española, residente en el barrio de Prosperidad de Madrid, en la calle Vinaroz 5. El procedimiento va redactado en una memoria descriptiva de cuatro páginas mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Madrid, a 12/02/1945, concedida al día siguiente, el 13/02/1945, y publicada el 16/03/1945.

³⁷⁰ AHOEPM, patente de invención 186.222, por veinte años, a favor de Félix Alonso-Misol y Martínez, con residencia en el número 18 de la madrileña calle Arenal. El procedimiento queda descrito en una memoria de cuatro hojas, anotadas por una sola cara. La patente se presentó, en Madrid, el 09/12/1948, fue concedida veinte días más tarde, el 29/12/1948 y, a comienzos del año siguiente, el 16/02/1949, se publicó.

por posterior neutralización del producto, con sosa, se obtiene el antibiótico que resulta ser la sal sódica del ácido H⁺hexosa-alloxacin-tiazólico.

Este compuesto químico, potencialmente activo, sería en realidad un grupo prostético de un fermento, el cual sería el responsable de la acción bacteriostática, ya que, para que actúe, es necesario que vaya unido a un factor proteico. Este factor proteico puede ser suero, plasma, sangre o macerado de tejidos diversos, añadidos externamente, aunque si no se incluyeran en la formulación, tampoco supone un problema para el autor, ya que este factor sería aportado por el mismo enfermo, al disociarse la sal inyectada en el torrente circulatorio; en este momento es cuando el antibiótico comenzaría a actuar sobre el metabolismo microbiano, por un mecanismo de superhidratación con pérdida de oxígeno y formación de agua, paralizando la síntesis de sus hidratos de carbono y demás metabolitos esenciales para la vida del germen.

000

Con posterioridad, en julio de 1949, el mismo solicitante presentó un certificado de adición por unas “Mejoras introducidas en el objeto de la patente de invención número 186.222 por un procedimiento de obtención de un antibiótico de propiedades microbicidas universales”³⁷¹.

Las mejoras consisten en que el antibiótico se obtiene a partir de la tiamina, como fuente del radical tiazol, calentándola a 100° C, en solución equimolecular, con pirofosfato sódico; al producto obtenido se le une un radical alloxacínico, partiendo de la lactoflavina fosforilada previamente por calentamiento a 100° C, en medio fuertemente ácido; al producto resultante se le une una gamma-lactona, también fosforilada por calentamiento a ebullición y en medio fuertemente ácido, que actúa como derivado de monosacárido y copulador de productos.

Hechas las mezclas de todos los productos, se llevan a una atmósfera de vacío y, a una temperatura de 55° C, se extrae el disolvente; finalmente, se neutraliza con sosa o bicarbonato sódico, para obtener el producto final: clorofosfato monosódico de metil-etil-tiazo-amido-pirimidin-aloxacin-gamma lactona, de propiedades antibióticas, según Félix Alonso-Misol, ‘en grado máximo’.

Ramón Puig Vergés

En el verano de 1950, Ramón Puig Vergés presentó, ante el registro, una solicitud de patente de invención por “Un método para la obtención de un antibiótico”³⁷².

Tras numerosos ensayos, el solicitante supone haber conseguido obtener una substancia natural, con actividad antibiótica, de gran valor en el tratamiento de ciertas enfermedades producidas por micobacterias tuberculosas, estafilococo, estreptococo,

³⁷¹ AHOEPM, certificado de adición 189.259, a favor de Félix Alonso-Misol y Martínez; la descripción de las mejoras aportadas se describe en una memoria de tres hojas, firmada en Madrid, el 29/07/1949, la patente sobre esta adición fue concedida al día siguiente, 30/07/1949 y publicada el 01/10/1949.

³⁷² AHOEPM, patente de invención 194.034, a favor de Ramón Puig Vergés, de nacionalidad española, residente en Barcelona, en el número 21 de la calle de Julio Verne. La memoria en la que describe y reivindica el procedimiento de su invención, está redactada en cuatro hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara. Queda firmada en Madrid, a 24/07/1950, se concedió el 03/08/1951 y, como fecha de su publicación, figura el 01/10/1951.

diplococo para-diftérico y otros. Para la obtención de dicho antibiótico, emplea como materia prima, plantas de las familias Cupulíferas, Yuglandáceas y Ericáceas, a las que, tras su limpieza, somete a métodos extractivos, seguidos de purificación y concentración.

La composición química del extracto resultante recuerda, en parte, a las aminas fenólicas y a las de las carbazonas, que son bacteriostáticos de origen sintético pero, a diferencia de ellas, el producto conseguido no necesita tener niveles tan altos de concentración en sangre para ser activo, ya que este actúa como catalizador y es capaz, además, de poner en marcha los mecanismos de defensa del organismo, teniendo a la vez una acción autrónica, reparadora y cicatrizante de los tejidos lesionados por el bacilo de Koch.

Desde el punto de vista bioquímico, el autor señala que el producto obtenido, pertenece al grupo de la oxi-nafto-quinona y actúa como un inhibidor específico del metabolismo del bacilo de Koch, por lo que lo considera eficaz como bacteriostático frente a los gérmenes citados en párrafos precedentes.

Andrés Serra Aguiló

En noviembre de 1951, el ingeniero industrial Andrés Serra Aguiló solicitó, ante el registro, la patente para un método de su invención, un “Nuevo procedimiento para la obtención de ácido ortofosfórico químicamente puro”³⁷³. Únicamente citaremos este procedimiento, y lo incluimos en este apartado, porque, según figura en la redacción del texto, las aplicaciones del ácido ortofosfórico son múltiples, no solo en el campo industrial en general, sino también en el específicamente farmacéutico, constituyendo parte esencial en el proceso de fabricación de los antibióticos.

El objeto del procedimiento era conseguir un ácido ortofosfórico dotado de un índice de pureza no conseguido hasta la fecha, por un procedimiento con excelentes rendimientos para la industrialización. Se trata de un procedimiento de obtención de un producto químico, recogido simplemente al ser mencionada en el texto su utilidad como materia prima de uso en la obtención de antibióticos.

Instituto de Farmacología Española S.L.: Fundación Marqués de Urquijo

En el verano de 1954, los investigadores del *Instituto de Farmacología Española S.L. (Fundación Marqués de Urquijo)* presentaron, ante el registro, un método de su invención para proteger, mediante una patente, un “Procedimiento de producción de antibióticos por microorganismos desarrollados en un nuevo medio de cultivo”³⁷⁴.

³⁷³ AHOEPM, patente de invención 200.563, a favor del ingeniero industrial Andrés Serra Aguiló, con domicilio en Barcelona, en la calle de San Francisco 19 y 25 (P.N.). El procedimiento químico va descrito en una memoria de cuatro hojas foliadas, acompañadas de la documentación reglamentaria, está firmada en Madrid, el 22/11/1951; la patente fue concedida el 14/12/1951 y publicada el 16/01/1952.

³⁷⁴ AHOEPM, patente de invención 216.723, a favor del *Instituto de Farmacología Española, S.L. (Fundación Marqués de Urquijo)*, ubicado en Madrid. La solicitud de patente se acompaña de una memoria descriptiva de siete hojas, foliadas y escritas a máquina; está firmada en Madrid, el 22/07/1954,

Ya era suficientemente conocido el procedimiento de obtención de antibióticos por fermentación de microorganismos en medios de cultivo ricos en nutrientes (azúcares, proteínas, grasas, sales minerales y orgánicas) y, en algunos casos, con la adición de estimulantes o precursores de producción. El aporte de los nutrientes proteicos podía hacerse a base de extractos de carne o extractos vegetales; según el método clásico de obtención de penicilina, se había venido utilizado un caldo denominado *corn-steep*, obtenido a base de maíz, donde se desarrollaban bien los *Penicillium*, habiendo sido este procedimiento objeto de diferentes patentes. Pero dado que en España la producción de maíz no responde a las exigencias que demanda la producción de este *corn steep*, y de acuerdo con la ideología autárquica imperante, los investigadores de este Instituto, plantearon la sustitución del *corn steep* por otro medio de cultivo, a base de extractos vegetales, que constituye el objeto de esta invención.

El nuevo caldo de cultivo, objeto de la patente, se caracteriza porque el aporte proteico se consigue a base de extractos vegetales obtenidos por maceración, extracción, infusión, hidrólisis o combinaciones de estas operaciones, de productos vegetales que se encuentran en abundancia en nuestro territorio, tales como cebada, malta, arroz, garrofa, chufas, altramuces, yeros, algarrobas, garbanzos, lentejas, judías o habas. Una vez preparado el medio de cultivo, el proceso de obtención de antibióticos sigue las líneas ya conocidas en este tipo de industria de fermentación.

A modo de ejemplo, expone el proceso para obtener un extracto a base de semillas de altramuz con el que preparar el caldo de cultivo; para el caso concreto de la producción de penicilina, el medio de cultivo que proponen para el crecimiento del *Penicillium*, responde a la siguiente fórmula: lactosa bruta (3,5%), carbonato cálcico (1,0%), extracto sólido de altramuz (3,6%), fosfato monopotásico (0,3%), en medio acuoso y con el pH ajustado a las exigencias de cada caso.

Instituto de Higiene Pecuaria [INHIPE] S.A.

En el verano de 1954, el laboratorio de productos veterinarios, *Instituto de Higiene Pecuaria* [INHIPE] S.A., presentó solicitud de patente de invención, por veinte años, a favor de un “Procedimiento para obtener un antibiótico en tejidos glandulares vivos”³⁷⁵.

Ponen el foco de su trabajo en el hecho, ya bien conocido, del antagonismo microbiano, mecanismo por el cual ciertos gérmenes impiden el crecimiento y desarrollo de otras especies, tal como ocurre con ciertos hongos, cuya acción antagónica impide el crecimiento de microorganismos patógenos.

Los investigadores de este Instituto plantearon la posibilidad de aplicar este procedimiento de un modo directo, sin más que invadir el organismo enfermo con

aunque en la ficha del archivo consta como presentada el 27/07/1954; su concesión se produjo el 22/04/1955 y fue publicada el 01/06/1955.

³⁷⁵ AHOEPM, patente de invención 216.961, a favor del *Instituto de Higiene Pecuaria INHIPE S.A.*, cuya sede central estaba en la calle Francisco Silvela 7-9 de Madrid. Presentan el procedimiento de su invención en una memoria descriptiva compuesta por cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, componiendo un total de setenta y nueve líneas; está presentada en Madrid, a 13/08/1954, concedida la patente el 19/10/1955, ésta fue publicada el 01/12/1955.

gérmenes antagónicos específicos contra el patógeno productor de la enfermedad. Para ello consiguieron, tras un laborioso y costoso procedimiento, la obtención y conservación de gérmenes apatógenos antagónicos de determinadas enfermedades, por medio de selección adaptativa. En un segundo paso obtuvieron ‘anti-bióticos’, en medios especialmente apropiados, en los que aquellos segregaban determinadas sustancias que, una vez extraídas y separadas del medio de cultivo, constituían el antibiótico, el cual, introducido en el organismo enfermo, impedía el desarrollo del germen patógeno.

Sin embargo, el método que proponen en esta patente consiste en algo diferente: en inocular en el organismo del paciente una enfermedad infecciosa, gérmenes apatógenos capaces de producir el antibiótico dentro del cuerpo del enfermo, este se difundiría por los tejidos impidiendo y anulando el desarrollo de los gérmenes patógenos. Según sus autores, este procedimiento representa una gran economía en el proceso curativo, ya que se prescinde de medios de cultivo, accesorios de laboratorio, máquinas, instalaciones, personal, etc. ya que “el antibiótico se obtiene en el mismo organismo vivo al que se inocularon los gérmenes adecuados, actuando como un verdadero laboratorio productor del antibiótico sin gasto alguno”.

Ellos inocularon una cepa microbiana de gérmenes apatógenos, preferentemente de tipo estreptococo, en tejido glandular vivo, en particular mamario; lo mantuvieron de 12 a 24 horas hasta conseguir que, en el tejido glandular, se generase una sustancia de propiedades antibióticas capaz de dificultar y anular el crecimiento de gérmenes patógenos, lo que se produce entre las 36 y 48 horas transcurrida su aplicación, según ellos manifiestan.

Juan Monserrat Queralt

A finales del año 1954, Juan Monserrat Queralt solicitó una patente para un invento propio sobre “Un nuevo procedimiento de preparación de antibióticos de síntesis química y aplicación general en fitopatología”³⁷⁶. Incluimos el procedimiento en este grupo tan variopinto casi de forma anecdótica, por tratarse de un mecanismo para obtener antibióticos de aplicación en fitopatología, ámbito que queda al margen de nuestros objetivos.

Se trata de un producto, obtenido por síntesis química, derivado del ditiocarbamato amónico, del tipo de sales metálicas de ésteres alquil o aril-bis-ditiocarbámicos, con extraordinaria actividad antibiótica frente a enfermedades de las plantas, de gran trascendencia en agricultura, a juicio del autor, obtenidos mediante un proceso largo y farragoso.

4.3.b. Helicidina

Fidel González-Bárcena y Fonsdeviela

³⁷⁶ AHOEPM, patente de invención 218.406, a favor de Juan Monserrat Queralt, con domicilio en Barcelona, en la calle de Nápoles 302, 3º. Memoria de nueve hojas, presentada en Madrid el 15/11/1954; la patente fue concedida el 25/01/1955 y publicada el 01/03/1955.

A comienzos del año 1949, Fidel González-Bárcena y Fosdeviela entregó, en el registro de la propiedad industrial, una memoria descriptiva que acompañaba a una solicitud de patente de invención por veinte años, por un “Procedimiento para la producción de un antibiótico para el grupo de los hemófilos, selectivo del *Haemophilus pertussis*”³⁷⁷.

Siendo la tos-ferina o coqueluche una enfermedad larga, insidiosa y causante de un alto grado de mortalidad infantil, según las estadísticas de la época; el solicitante encaminó su trabajo hacia la búsqueda de un agente antibiótico activo específico para *Haemophilus pertussis*; su trabajo de investigación dio como resultado el aislamiento de un principio activo, obtenido de las secreciones de moluscos gasterópodos de la familia de los Helicidos (*Helicidae*), designado con el nombre de ‘Helicidina’, y que demostró una acción inhibitoria total y completa *in vitro* frente a *Haemophilus pertussis* y una acción terapéutica totalmente específica frente al citado germen *in vivo*.

Para la obtención de este compuesto antibiótico, el autor describe un procedimiento, desarrollado en varias fases.

1º. Recogida de la materia prima: mediante la excitación de la actividad secretora de los moluscos, por procedimientos mecánicos (dando toques al cuerpo del animal con una varilla de vidrio), físicos (elevando ligeramente la temperatura) y/o químicos (introduciendo los caracoles en una solución salina, como cloruro sódico, o con ácidos débiles, como el acético o el cítrico), cuidando siempre de conservar la vida del animal. Estos caracoles, así excitados, se mantienen entre 30 y 60 minutos en una cápsula de porcelana o cristal, donde se recoge la destilación de sus secreciones, una vez separados los moluscos.

2º. Se agitan las secreciones hasta conseguir la consistencia de una crema, se comprueba que el pH sea neutro. La crema se extiende sobre placas de vidrio para secarla; una vez seca, queda sobre la placa un polvo amarillento, que desprenderemos con una espátula; este se muele, se tamiza y, el polvo impalpable que resulte, se conserva en frascos color topacio, protegido de la luz y la humedad.

3º. Este polvo se disuelve en suero fisiológico (al 10%) y se agrega penicilina (200 a 400 U/cc), se mantiene entre 60 y 75 horas a temperatura entre 0-10º C, en recipientes herméticamente cerrados. A partir de este momento, todo el material y reactivos han de ser escrupulosamente esterilizado, trabajando con una asepsia absoluta.

4º. Este líquido obtenido se filtra y, en la masa insoluble que constituye el filtrado, estará contenido el principio activo: ‘Helicidina’.

Este líquido puede emplearse en diluciones, previa su valoración, o someterse a nueva desecación para obtener un nuevo polvo. El procedimiento descrito admite numerosas variantes: en vez de utilizar la secreción de los moluscos excitados pueden machacarse los cuerpos enteros, en lugar de penicilina puede emplearse otro antibiótico, siempre que se mantenga la esencia del procedimiento.

³⁷⁷ AHOEPM, patente de invención 186.866, solicitada por Fidel González-Bárcena y Fosdeviela, con residencia en Madrid, en la calle Leocadia Alba, número 4. La memoria está escrita en siete hojas foliadas, fue presentada el 02/02/1949, concedida el 05/05/1949 y publicada el 16/06/1949.

El autor no determinó la estructura de la fórmula química de esta ‘Helicidina’, pero mantienen que se trata de un albuminoide del grupo de los glucoproteidos, con marcada actividad antibacteriana sobre *Haemophilus pertussis*, y por tanto útil para el tratamiento de la tos-ferina.

000

Fidel González-Bárcena, justamente un año después, el 23 de febrero de 1950, presentó otra solicitud, en la misma línea que la precedente, sobre un “Procedimiento para la producción de un principio de acción lítica sobre el ‘*Haemophilus pertussis*’ y de acción terapéutica para el tratamiento de la tos-ferina”³⁷⁸. En este trabajo, considera que el principio activo ‘Helicidina’ posee características que lo asemejan a las lisozimas, sustancias que se encuentran en secreciones de animales, tales como las naso-faríngeas o las lágrimas, cuya estructura química era aún desconocida y que poseen una marcada actividad antibacteriana.

El procedimiento para aislar y acondicionar la ‘Helicidina’ a sus aplicaciones terapéuticas, presentado a través de esta patente, señala ciertas modificaciones sobre el método anterior; parte del mismo proceso de obtención de las secreciones del molusco: la obtención de una masa de consistencia cremosa a pH neutro, seguido de un desecado hasta obtener un polvo amarillento; una vez recogido este polvo, se procede a la tercera fase, es aquí donde se presentan las diferencias más significativas, ya que somete al polvo recogido a una digestión enzimática por medio de enzimas proteolíticas del tipo de la papaína; esta digestión proporciona un precipitado que, desecado, conduce a un polvo que, disuelto en agua destilada y filtrado a través de elementos de porosidad muy cerrada, y desecado nuevamente por los medios habituales, nos proporciona la ‘Helicidina’, lista para ser utilizada en el tratamiento de la tos-ferina.

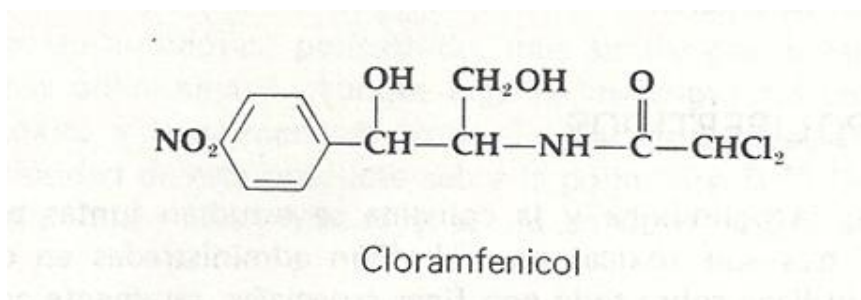
4.3.c. Cloranfenicol

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, aislado por primera vez en 1947, por el equipo de John Ehrlich y Quentin R Bartz³⁷⁹, investigadores adscritos a los laboratorios *Parke-Davis*, a partir de unos cultivos de *Actinomices*, en concreto del *Streptomyces venezuelae*, aunque más tarde se obtendría de otras especies de *Streptomyces* y, posteriormente, se obtuvo por síntesis y de modo industrial.

Químicamente es un derivado del ácido dicloroacético y está constituido por un grupo aromático nitrobenzeno, una cadena lateral alifática, derivada del propanodiol, con un grupo dicloroacetamida.

³⁷⁸ AHOEPM, patente de invención 191.812, a favor de Fidel González-Bárcena y Fosdeviela, la patente, solicitada por veinte años, va acompañada de una memoria descriptiva de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras; va firmada, en Madrid, a 23/02/1950, se concedió al día siguiente, el 24/02/1950 y fue publicada el 01/04/1950.

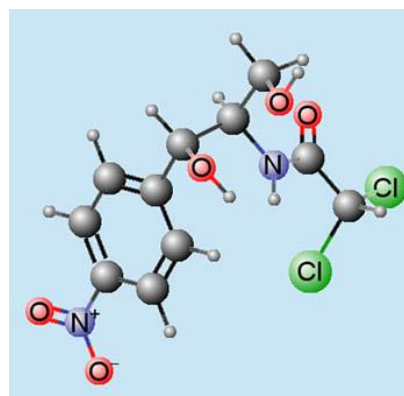
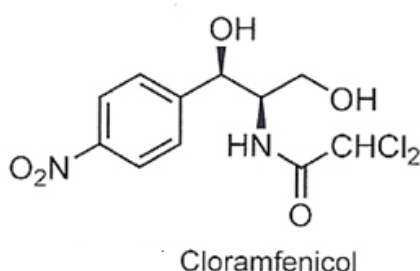
³⁷⁹ EHRLICH, John; BARTZ, Quentin R.; SMITH, Robert M.; JOSLYN, Dwight A.; BURKHOLDER, Paul R. “Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete”. *Science*, 106: 417-419. Washington DC, 1947.



Fórmula estructural del cloranfenicol (GOTH, Andrés. *Farmacología médica. Principios y conceptos* [6ª edición]. México: Ed. Interamericana, 1973, pág. 581)

Es un antibiótico de espectro relativamente amplio, de acción predominantemente bacteriostática, aunque con demostrada actividad bactericida *in vitro* frente a microorganismos tales como *Neisseria meningitidis*, *Haemophyllus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*.

El cloranfenicol se absorbe bien por vía oral, bien por vía parenteral; la sal de cloranfenicol mejor absorbible, por ser la más soluble, es el succinato; es de tener en cuenta que, en administración intravenosa, su acción no es inmediata, ya que debe ser hidrolizado en los tejidos para liberar el cloranfenicol activo, la absorción rectal es buena, aunque variable³⁸⁰.



Estructura del cloranfenicol (RAVIÑA RUBIRA, 2008, pág. 454).

El cloranfenicol penetra fácilmente en las bacterias, su mecanismo de acción se explica porque interfiere en la síntesis proteica bacteriana, al unirse reversiblemente a la subunidad 50-S del ribosoma bacteriano, bloqueando el acoplamiento del resto aminoacil-RNAt sobre la zona receptora del ribosoma, al actuar como análogo del sustrato de la enzima peptidil-transferasa, se impide de esta forma la formación de las uniones peptídicas y, por tanto, la síntesis proteica³⁸¹.

A pesar de los resultados conseguidos con este antibiótico (se utilizó, en 1948, para tratar un brote de tifus endémico que surgió en Bolivia, con unos resultados impresionantes), en 1950 se observó que el cloranfenicol podría ser el causante de discrasias sanguíneas graves y letales; debido a estos serios efectos secundarios: daño a

³⁸⁰ LORENZO-VELÁZQUEZ, Benigno. *Farmacología y su proyección a la clínica*, [13ª edición]. Madrid: Oteo, 1976 (cf. pág. 945)

³⁸¹ ZARAGOZÁ GARCÍA, Francisco (ed.) *Farmacología de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. [Farmacología y Farmacoterapia, VI]. Madrid: Acción Médica, 1999.

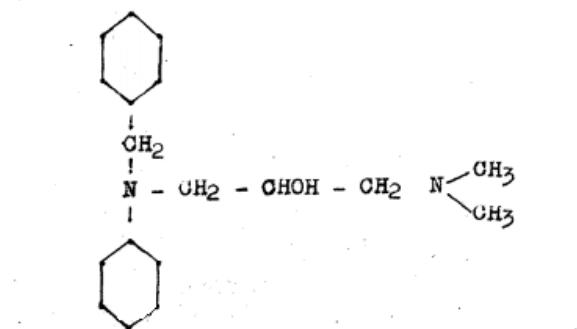
la médula ósea, incluyendo anemia aplásica en humanos, su uso quedó reservado para tratar pacientes con infecciones graves como meningitis, fiebre tifoidea y fiebre de las Montañas Rocosas.

Durante el periodo en estudio hemos recogido tres patentes relacionadas con el cloranfenicol y, por supuesto, requeridas y gestionadas por solicitantes españoles

Instituto Llorente: Jacinto Megías Fernández

En agosto de 1950, el *Instituto Llorente* solicitó una patente para proteger un procedimiento de su invención; en la memoria descriptiva figura como título: “Procedimiento de potenciación del Cloranfenicol”³⁸².

Consiste el procedimiento en asociar o mezclar cloranfenicol y una sustancia estudiada en el Instituto, el ‘Novargeno’, producto que, según experiencias realizadas por los investigadores del laboratorio, demostró poseer una clara acción antibacteriana y que responde a la fórmula del fenil-bencil-dimetil-diamino-propanol, cuyo esquema es el siguiente:



Este producto, ‘Novargeno’, estudiado desde el punto de vista farmacológico y clínico, presenta escasa toxicidad, es esencialmente bactericida y es activo frente a gran número de microorganismos, especialmente frente a gran-negativos. Por sucesivos estudios de los solicitantes, les quedó comprobado que la adición de este compuesto, ‘Novargeno’, al cloranfenicol, no solo sumaba sus actividades antibacterianas, sino que potenciaba su acción, con lo que se requerían menores cantidades de cloranfenicol para obtener el mismo efecto. Con esto se obtenían bastantes ventajas, tales como:

- Reducción de la toxicidad
- Mayor actividad terapéutica gracias a la asociación de un antibiótico esencialmente bacteriostático, el cloranfenicol, con otro principalmente bactericida, el novargeno, dando lugar, según los autores, a un claro sinergismo de acción.
- Disminución del coste del tratamiento con el cloranfenicol, cuyo precio, a juicio de los autores, resultaba prohibitivo.

000

³⁸² AHOEPM, patente de invención 194.277, para España y por veinte años, a nombre de *Instituto Llorente*, establecido en la calle Ferraz 9, de Madrid. La memoria consta de cuatro hojas escritas a máquina por una sola de sus caras, está presentada en Madrid, a 17/08/1950, como fecha de concesión figura el 21/08/1951 y la de su publicación es el 01/10/1951.

Posteriormente, con fecha 18 de junio de 1952, Jacinto Megías Fernández, como director y en representación del *Instituto Llorente*, presentó solicitud de patente de invención, por veinte años, sobre “Un procedimiento para la solubilización de Cloranfenicol”³⁸³

El planteamiento o finalidad de la investigación era conseguir derivados solubles del cloranfenicol. Ya era conocido por el autor, por sus trabajos previos con sulfamidas o esteroides, un procedimiento de solubilización de productos químico-farmacéuticos insolubles, que tuvieran en su molécula grupos funcionales hidroxilo y amina, por medio de una esterificación con un anhídrido de ácido dibásico aromático (ftálico, nitroftálico), con el que se obtiene un éster ácido de fórmula general: $R_1\text{-OOC-R}_2\text{-COOH}$, donde R_1 representa el resto del producto a solubilizar y R_2 el resto correspondiente al anhídrido del ácido dibásico utilizado.

Como el cloranfenicol presenta en su molécula dos grupos oxhidrilos alcohólicos, se pensó en aplicar el procedimiento general descrito, comprobándose que haciendo reaccionar el cloranfenicol con anhídridos de ácidos dibásicos, se producen hemiésteres de fórmula general: $R_3\text{-OOC-R}_2\text{-COOH}$, en donde R_3 representa el resto del cloranfenicol y R_2 el resto del anhídrido utilizado. Se comporta, pues, como se esperaba y se posibilita así la obtención de derivados solubles del cloranfenicol.

La reacción se lleva a cabo utilizando distintos disolventes (dioxano, cloroformo, acetato de etilo) y cantidades variables de piridina, que actúa favoreciendo la esterificación. Una vez acabada la reacción, se elimina y recupera el disolvente por destilación a presión reducida. Del residuo se extrae el ácido formado con una disolución de bicarbonato en agua, se precipita el ácido y se purifica por cristalización el producto final: los derivados solubles del cloranfenicol.

Jacinto Megías Fernández (1888-1956)
Fotografía, 21/02/1951
Archivo de la Real Academia Nacional de Medicina

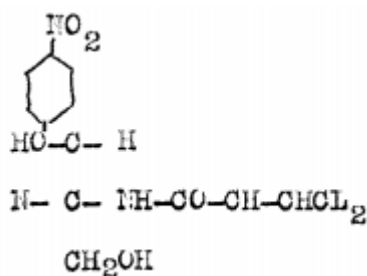


³⁸³ AHOEPM, patente de invención 204.059, a favor de Jacinto Megías, español, residente en la calle Ferraz, número 7, de Madrid. La memoria se extiende en un texto, escrito a máquina, en seis hojas, firmadas y entregadas en Madrid, a 18/06/1952; al día siguiente, el 19/06/1952, fue concedida la patente, que se hizo pública el 16/07/1952.

Joaquín María Franquesa Feliú

No será hasta octubre del año 1958 cuando encontremos en otra patente relacionada con el cloranfenicol, se trata de “Un procedimiento para la obtención por síntesis del cloranfenicol”³⁸⁴, presentado y reivindicado como invención propia por Joaquín María Franquesa Feliú.

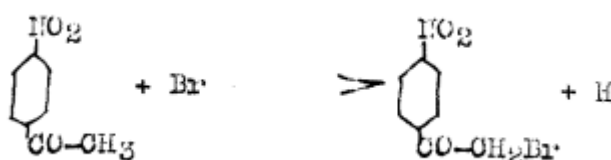
Hasta ese momento, la obtención del cloranfenicol (2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil-1), se hacía por el método de Ponderff, a partir de la p-nitro-acetato-fenona, sin embargo este procedimiento adolece de ciertos inconvenientes, tales como su muy bajo rendimiento y, además, se obtiene el cloranfenicol mezclado con otros productos que se arrastran de la síntesis y que es preciso separar por cristalización fraccionada, hecho este muy poco adecuado para su aplicación industrial.



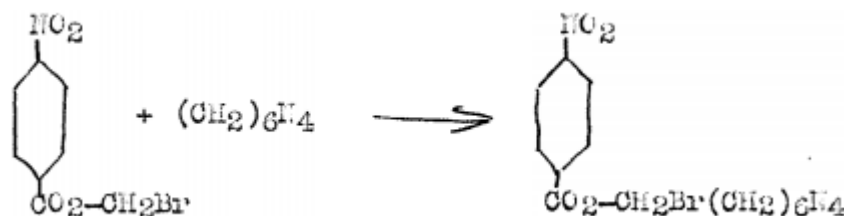
Cloranfenicol

Según el método aportado por este autor, se consiguen mayores rendimientos, gracias a una cuidada selección de los agentes catalíticos y de las condiciones de las reacciones del proceso.

También en este caso se parte, al igual que con el método de Ponderff, de la p-nitro-acetato-fenona, que se trata con bromo, en presencia de cloruro de antimonio como catalizador, de aquí se obtiene un derivado bromado:

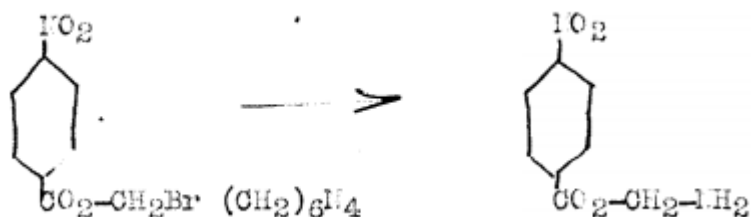


Este derivado bromado se trata con hexametileno-tetramina, en solución de clorobenceno, y así se obtiene la sal de hexametileno-tetramina



³⁸⁴ AHOEPM, patente de invención 244.948, solicitada, a través de una memoria de 140 líneas, a favor de Joaquín María Franquesa Feliú, de nacionalidad española, residente en Barcelona, en la calle Muntaner 52. La solicitud se presentó al registro el 28/10/1958, la patente fue concedida dos días después, el 30/10/1958, siendo publicada en febrero del año siguiente, el 01/02/1959.

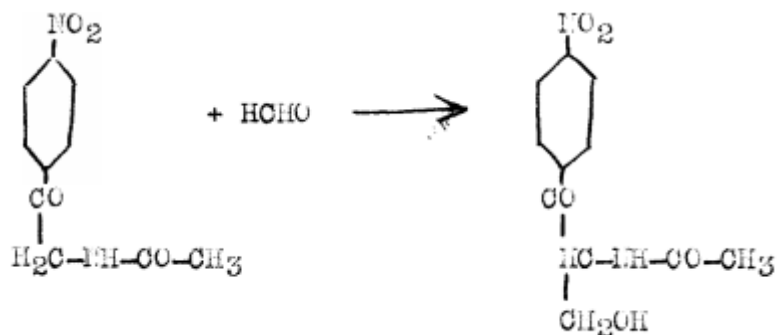
Esta sal de hexametileno-tetramina se hidroliza con ácido clorhídrico, desdoblándose para dar la amino-p-nitroacetatofenona



Esta amino-p-nitroacetatofenona se trata con anhídrido acético, en solución acuosa de acetato sódico y, por hidroximetilación, se obtiene acetoamido-p-nitroacetato-fenona

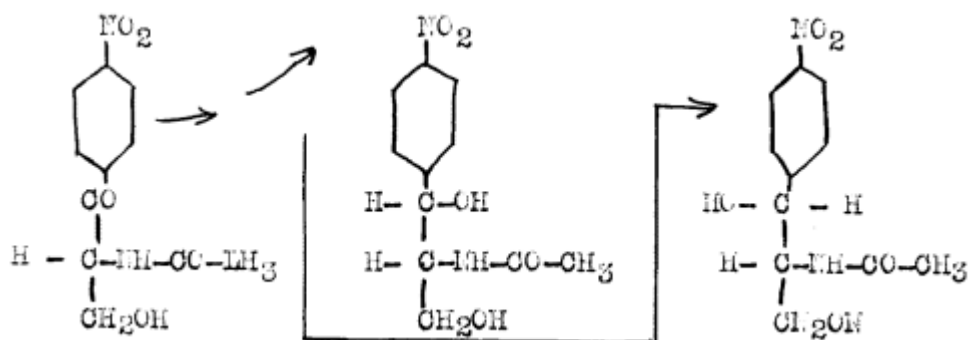


El producto así obtenido se pone a reaccionar con formaldehído a 35° C, en presencia de bicarbonato sódico, y se obtiene, con muy buen rendimiento, la p-nitroacetamida-hidroxi-propio-fenona



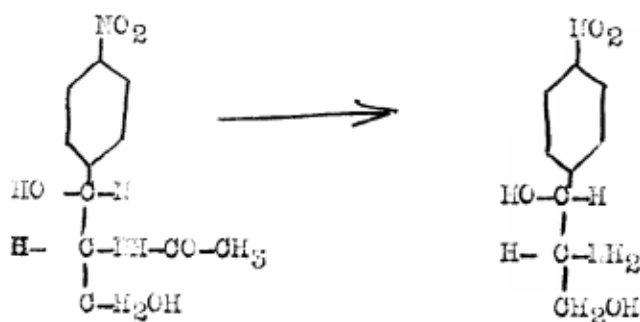
Finalmente este compuesto se reduce por medio de una corriente de hidrógeno, en presencia de cloruro de paladio o esponja de paladio como catalizador, a diferencia del método de Ponderff, que utilizaba como catalizador amalgama de sodio. El rendimiento conseguido con el método propuesto supera, según el autor, en casi un 50% al conseguido con el clásico método de Ponderff.

En esta última reacción se producen varios compuestos racémicos, de los cuales el más abundante es 1-2-acetoamida-1-p-nitrofenil-1,3-propanodiol en sus formas levógira y dextrógira.

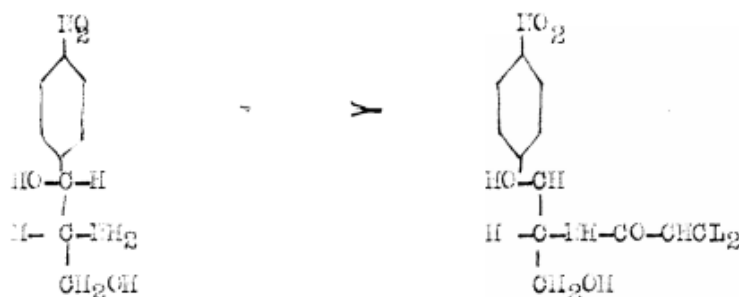


Este compuesto se separa por cristalización fraccionada con sales del ácido canfosulfónico. Las formas levóginas y dextróginas se apartan por hidrólisis con ácido clorhídrico, que separa el ácido acético, dejando formado el grupo amino. La forma dextrógira se recupera con hidróxido amónico, volviendo a su fase primitiva.

El compuesto aminado obtenido, el 1,2-amino-1-p-nitrofenil-1,3-propanodiol tiene por fórmula, la inicial de esta ecuación:



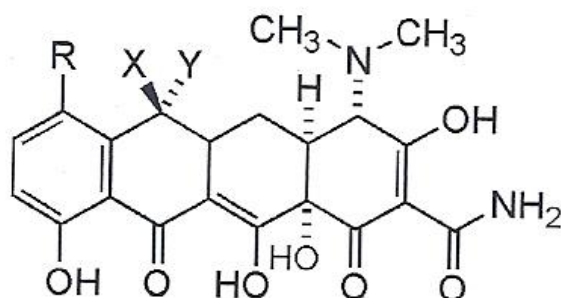
Finalmente, el producto se hace reaccionar con dicloroacetato de metilo, a 100° C, para obtener 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil-1-propanodiol



también denominado cloranfenicol.

4.3.d. Tetraciclina

Las tetraciclinas constituyen un grupo de antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro. Son antibióticos derivados de un sistema de octahidronaftaceno, de cuatro ciclos fusionados, de aquí le viene el nombre de tetraciclina.



La clorotetraciclina fue aislada, en 1945, por Benjamin Duggar, a partir de un cultivo de *Streptomyces aureofaciens*³⁸⁵. Benjamín Minge Duggar (1872-1956), exprofesor de Botánica de la Universidad de Wisconsin, en 1944, ya jubilado, trabajó como consultor para los laboratorios *Lederle*, en Pearl River (New York), donde formaba parte de un proyecto para el desarrollo de nuevos antibióticos antituberculosos; trabajaba con muestras de tierra de distintas procedencias de las que aislaba bacterias susceptibles de producir nuevos antibióticos. En 1945 recibió una muestra de suelo de un colega suyo de la Universidad de Missouri, Willian Albrecht, de él aisló un Actinomiceto, de color amarillo, al que denominó *Streptomyces aureofaciens*, y de cuyo cultivo obtuvo un compuesto cristalino, de color amarillo, al que denominó 'Aureomicina', por su color, posteriormente fue conocido como clorotetraciclina, por su estructura química.

Tras el descubrimiento de la clorotetraciclina, un equipo de científicos de los laboratorios *Pfizer*, a cuyo frente se encontraba Alexander Finlay, trabajando con muestras de suelo de todo el mundo, descubrieron la oxitetraciclina, a partir de un Actinomiceto localizado en una muestra de Terre Haute, en Indiana. Este Actinomiceto recibió el nombre de *Streptomyces rimosus* y la oxitetraciclina obtenida fue registrada como 'Terramicina'³⁸⁶.

La estructura de la clorotetraciclina y de la oxitetraciclina fueron dilucidadas en 1952, gracias a dos equipos de investigación, que trabajaron en colaboración, el dirigido por R. Woodward, de la Universidad de Harvard, y los investigadores de *Pfizer*, en Brooklyn. Al año siguiente, en 1953, trabajando, esta vez de forma independiente, L. Conover, desde *Pfizer*, y J.H. Boothe, desde *Lederle*, obtienen 'Tetraciclina', por hidrogenólisis del átomo de cloro de la clorotetraciclina; ambos trabajos se publicaron en el mismo número del *Journal of the American Chemical Society*³⁸⁷.

³⁸⁵ DUGGAR, Benjamin M. "Aureomycin, a product of the continuing search for new antibiotics". *Annals of the New York Academy of Science*, 51: 177-181. New York, 1948.

³⁸⁶ FINLAY, Alexander C.; HOBBS, G.L.; PAN, S.Y.; REGNA, P.P.; ROUTIEN, J.B.; SEELEY, D.B.; SHULL, G.M.; SOBIN, B.A.; SOLOMONS, I.A.; VINSON, J.W.; KANEET, J.H. "Terramycin, a new antibiotic". *Science*, 111, 85. Washington DC, 1950.

³⁸⁷ BOOTHE, J.H.; MORTONII, J.; PETISI, J.P.; WILKINSON, R.G.; WILLIAMS, J.H. "Tetracycline". *Journal of the American Chemical Society*, 75(18): 4621. Washington DC, 1953; CONOVER, L.H.; MORELAND, W.T.; ENGLISH, A.R.; STEPHENS, C.R.; PILGRIM, F.J. "Terramycin. XI. Tetracycline". *Journal of the American Chemical Society*, 75(18): 4622-4623. Washington DC, 1953.

Sobre tetraciclinas, solamente hemos recogido una patente con propiedad española, solicitada por *Antibióticos S.A.* (AHOEPM, patente 218.621); la misma empresa solicitó un certificado de adición, por mejoras sobre esta patente (AHOEPM, patente 257.038), con fecha de 31 de marzo de 1960, fuera del periodo de estudio que nos hemos propuesto revisar.

Antibióticos S.A.

A finales de 1954 la empresa farmacéutica *Antibióticos S.A.* presenta, ante el registro de la propiedad, una solicitud de una patente de invención, por veinte años, sobre un “Procedimiento de obtención directa de Tetraciclina por fermentación”³⁸⁸.

Comienza la redacción de la memoria descriptiva con un reconocimiento del hecho, bien conocido en el momento, de que la tetraciclina podía obtenerse por hidrogenación catalítica, bien a partir de la clorotetraciclina (mediante la cual se sustituye el átomo de cloro por hidrógeno), o bien de la oxitetraciclina (donde la hidrogenación sustituye el grupo hidroxilo en posición 5 por hidrógeno), ambos métodos semisintéticos.

Sin embargo, los autores presentan, no un método químico semisintético, del tipo de los citados en el párrafo anterior, sino directamente por fermentación de un caldo de cultivo sembrado con los microorganismos correspondientes.

El microorganismo seleccionado para su cultivo, es una especie nueva, un *Streptomyces* designado como ‘ANT. Nº 401/27’; y el medio de fermentación habría de contener sustancias como hidratos de carbono, proteínas y aminoácidos, sustratos ricos en carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno que sirvan de nutrientes para el microorganismo sembrado; además, según los autores, el medio debe llevar, necesariamente, por lo menos 0,25% de cloruro de estroncio.

El proceso de fermentación utilizado, una ‘fermentación sumergida’, se lleva a cabo en dos tanques de cultivo, provistos de sistemas de calefacción, enfriamiento, aireación y agitación. Usan un primer tanque, más pequeño, el ‘tanque germinador’, donde se siembran las esporas del microorganismo y, una vez que se ha producido la suficiente cantidad de micelio, se vierte el contenido total o parcial de este primer tanque sobre otro de mayor capacidad, ‘tanque fermentador’, en el que se realiza la producción del antibiótico.

En el primer tanque o ‘tanque germinador’ se pone el caldo o medio de germinación, con la composición siguiente: corn steep liquor (1,5%), glucosa (2,2%), dextrina (1,2%), harina de soja (2,5%), agua, en cantidad suficiente para completar 100 cc. En este medio se siembran las esporas de *Streptomyces* ‘ANT. Nº 401/27’, bajo condiciones fijadas de temperatura, agitación y aireación; al cabo de 30-40 horas, se transvasa el contenido de este tanque a otros tanques, según el ejemplo descrito acinco ‘tanques fermentadores’, de mayor tamaño y llenos del siguiente medio de

³⁸⁸ AHOEPM, patente de invención 218.621, a favor de la empresa *Antibióticos S.A.*, con domicilio social en el madrileño Paseo de la Castellana número 8. El procedimiento que pretenden proteger va descrito y reivindicado en una memoria de seis hojas, escritas a máquina por una sola cara; está firmada en Madrid, el 24/11/1954, fue concedida al mes siguiente, el día 15/12/1954 y se publicó a principios del año siguiente, el día 16/01/1955.

fermentación: cor steep liquor (2,00%), sulfato amónico (0,20%), cloruro de estroncio (0,25%), sacarosa (3,00%) y agua, en cantidad suficiente para completar 100 cc. Después se añaden, a este medio, trazas de manganeso, cobre y cinc, se mantiene en agitación, a 28° C de temperatura y bajo aireación, continuándose el proceso durante 55-60 horas, hasta alcanzar la máxima potencia en el caldo de la producción de tetraciclina. Según sus autores, se obtienen potencias del orden de 1.000 a 1.500 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ y aún superiores.

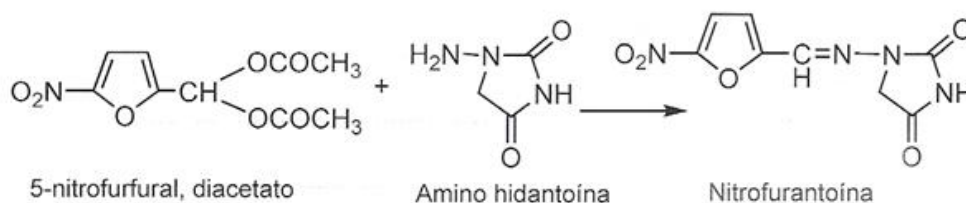
La tetraciclina producida precipita con la sal de estroncio, de la que ha de separarse por filtración en filtro de Büchner; se disuelve en agua acidulada con ácido clorhídrico y se somete a un proceso de extracción con un agente precipitante formado por una disolución del colorante aril-azo-sulfónico denominado '*polar yellow 5 G*', obteniéndose así la '*sal polar yellow 5 G* de tetraciclina', que se separa por filtración al vacío, se lava con agua, se seca al vacío, se muele y se dispone en suspensión con acetona; se añade después, a la suspensión así obtenida, una disolución acuosa de sulfato de trietilamina, a fin de obtener, por doble descomposición, un precipitado de sulfato de tetraciclina.

Esta sal de sulfato de tetraciclina se separa por filtración, se lava con ácido acético, se seca al vacío a baja temperatura, y se añade lentamente una disolución de hidróxido sódico; se filtra, se añade ácido clorhídrico y finalmente la tetraciclina precipita, se filtra, se escurre y se deseca al vacío.

4.3.e. Nitrofuranos

El reconocimiento y la utilización de los nitrofuranos, como agentes terapéuticos en quimioterapia antibacteriana, fue puesta de manifiesto por los trabajos del equipo dirigido por M.C. Dodd y W.D. Stilmanen, en 1944; sus investigaciones, llevadas a cabo en los laboratorios *Eaton* (Nueva York), demostraron que la adición, a un derivado furánico sustituido en posición 2, de un grupo nitro en la posición 5 del anillo furánico, confería a estos compuestos propiedades antibacterianas³⁸⁹.

Se consiguen así antimicrobianos del grupo estructural de los 5-nitrofuranos, que se preparan a partir del 5-nitrofurfural, tales como nitrofurazona, furazolidina, el antitripanosomiásico nifurtimox o el antiséptico urinario nitrofurantoina.



Síntesis de la nitrofurantoina a partir del 5-nitrofurfural (RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008, pág. 150).

³⁸⁹ DODD, M.C.; STILLMAN, W.B.; ROYS, Martha; CROSBY, Catherine. "The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 82: 11-18. Bethesda, 1944.

Los nitrofuranos son un grupo de antimicrobianos sintéticos que son bacteriostáticos, aunque a dosis altas pueden actuar como bactericidas. Se absorben bien por vía oral y se eliminan en un amplio porcentaje inalterados y activos por la orina, hecho que les hace particularmente interesantes como antisépticos urinarios.

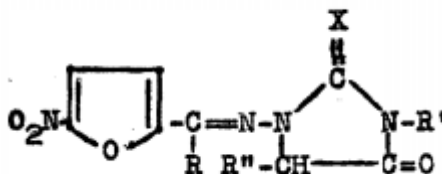
Sobre este tipo de compuestos, hemos recogido registro de seis patentes, a favor de cuatro solicitantes, que expondremos a continuación.

Instituto Farmacológico Experimental S.A.

Con fecha 23 de junio de 1954, la razón social *Instituto Farmacológico Experimental S.A.*, ubicada en Barcelona, presento solicitud de patente de introducción sobre “Un procedimiento para la obtención de azometinas”³⁹⁰.

El procedimiento hace referencia a una nueva serie de nitrofuranos quimioterapéuticamente activos, que gracias a su gran resistencia a la destrucción metabólica, permiten la excreción en la orina del producto inalterado, manteniendo toda su capacidad antibacteriana, lo que les hace especialmente útiles en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Son agentes antibacterianos muy efectivos frente a *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* y *Proteus vulgaris*, gérmenes etiológicos de muchas infecciones urinarias.

Esta serie incluye un conjunto de derivados del nitrofurano, denominados genéricamente como azometinas de 5-nitro-2-acilfuranos con 1-aminohidantoínas, representados por la fórmula general:



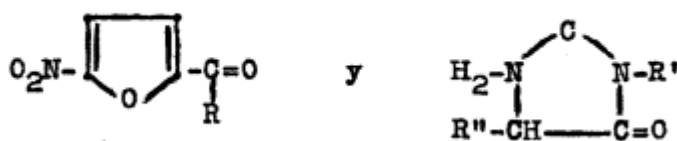
en la que X puede ser 'O' ó 'S'; R un hidrógeno o un alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono; R' un hidrógeno o alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, y R'' un hidrógeno o alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono; y en la cual R+R'+R'' contienen no más de 6 átomos de carbono.

De esta serie de compuestos nitrofuránicos, se prefiere un miembro en particular, el N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-hidantoína o nitrofurantoína.

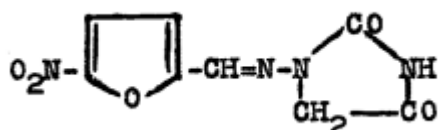
Estos compuestos se consiguen por condensación entre el 5-nitro-2-furaldehído³⁹¹ o sus derivados y la 1-amino hidantoína³⁹² que responden a las siguientes fórmulas generales:

³⁹⁰ AHOEPM, patente de introducción 216.190, a favor del *Instituto Farmacológico Experimental S.A.*, ubicado en Barcelona, calle del Bruch 49. La memoria presentada consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas; está firmada en Barcelona, 'para Madrid', a 23/06/1954, se concedió el 22/10/1954 y se publicó el 01/12/1954.

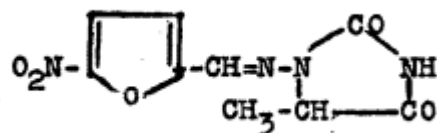
³⁹¹ El 5-nitro-2-furaldehído puede ser generado por hidrólisis del diacetato de 5-nitro-2-furaldehído.



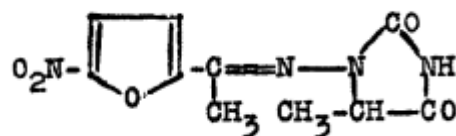
Para facilitar la explicación de su metoco exponen seis ejemplos; en el primero preparan la 1-amino-hidantoína siguiendo el método de Traube y Hoffa y, por reacción con un diacetato de 5-nitro-2-furaldehído, obtienen N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-hidantoína, de fórmula:



En el segundo ejemplo, preparan sulfato de 1-amino-5-metil-hidantoína según el método de Bailey y Mikeska y consiguen N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-5-metil-hidantoína, de fórmula:

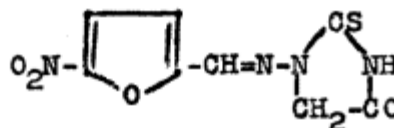


En el tercer ejemplo preparan sulfato de 1-amino-5-metil-hidantoína, según el método de Bailey y Mikeska, que tratado con un pequeño exceso de 5-nitro-2-furfuril-metil-cetona disuelta en alcohol, da lugar a N-(5-nitro-2-furfurilacetilideno)-a-amino-5-metil-hidantoína, de fórmula:

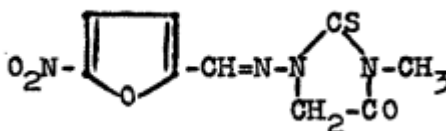


En el cuarto ejemplo añaden tiocianato potásico, en pequeñas proporciones, a una suspensión de clorhidrato de etil-hidrazinoacetato en ácido acético glacial, después de dos horas, a 27° C y tras agitación, se filtra y obtienen un residuo de etil-2-tiosemicarbacido-acetato que, refluado con agua durante tres horas, precipita la 1-amino-2-tiohidantoína; la cual, tras la adición de 5-nitro-2-furaldehido, dará lugar a la N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-2-tiohidantoína, de fórmula:

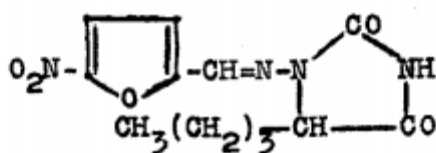
³⁹² Las 1-amino-hidantoínas se preparan por condensación de ácidos carboxílicos alifáticos alfa-hidrazínicos, o de sus ésteres, con ácido ciánico, ácido tiociánico o isocianatos alquílicos o aceites de mostaza alquílicos, realizándose a continuación una ciclización de los ácidos carboxílicos alfa-(2-semicarbacida) resultantes, o de sus esteres respectivos, lo cual puede realizarse por calentamiento, con o sin ácido como catalizador.



En el quinto ejemplo, por la adición de 5-nitro-2-furaldehído a 1-amino-3-metil-2-tiohidantoína, preparada por el método de Traube y Hoffa, consiguen N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-3-metil-2-tiohidantoína, de fórmula:



Por último, en el sexto ejemplo, añaden cianato potásico a una suspensión de ácido bencilideno-alfa-hidrazino-capróico, preparado por el método de H. Berger, en ácido acético glacial; por posterior tratamiento con benceno y agua, se precipita ácido bencilideno-2-semicarbazido-capróico, que es suspendido en una mezcla de agua y ácido sulfúrico y posteriormente sometido a destilación al vapor para eliminar el benzaldehído y para ciclicizar el ácido semicarbazido al derivado 1-amino-hidantoína. La solución resultante es clarificada y sobre ella añaden el 5-nitro-2-furaldehído, consiguiéndose, de este modo, N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-5-n-butilhidantoína, que responde a la fórmula:



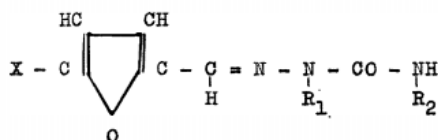
“La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba”.

Laboratorios Espinós y Bofill S.A. [LEBSA]

Con fecha 18 de marzo de 1955, un par de ingenieros químicos, José Antonio Bofill Auge y José María Espinós Tayà, en representación de los *Laboratorios Espinós y Bofill S.A. [LEBSA]*, presentaron una solicitud para proteger, por medio de una patente de introducción, un “Procedimiento para la obtención de semicarbazonas”³⁹³.

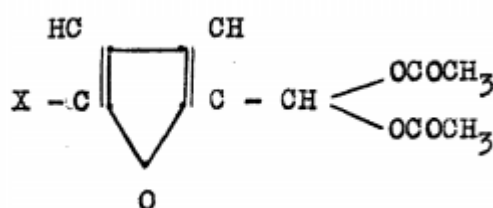
El procedimiento presentado tiene como finalidad la obtención de semicarbazonas de fórmula general:

³⁹³ AHOEPM, patente de introducción 220.855, a favor de José Antonio Bofill Auge, domiciliado en la calle Balmes 294, de Barcelona, y de José María Espinós Tayà, también domiciliado en Barcelona, en la calle Porvenir 131. Presentan el procedimiento en una memoria de siete páginas, escritas por una sola cara, va firmada en Barcelona, el 18/03/1955, se concedió el día 14/04/1955 y fue publicada el 16/05/1955.



en la que X representa un radical negativo, tal como $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NO}_2$, un halógeno, etc., y en la que R_1 y R_2 son dos sustituyentes, iguales o diferentes, independientes o unidos a su vez entre sí, pudiendo por tanto representar hidrógenos o radicales orgánicos monovalentes, o unidos formando parte de un solo radical orgánico provisto de dos valencias.

En esencia el procedimiento consiste en hacer reaccionar, el diacetato del aldehído (directamente, sin hidrólisis previa, ni aislamiento) de fórmula general:



con el compuesto semicarbácido cuya semicarbazona se pretende obtener.

El diacetato del aldehído, utilizado como producto inicial, se prepara a partir del furfural, en una sola operación, sin separar el diacetato de furfural resultante.

Según lo expuesto en la memoria, el procedimiento es útil para la obtención a nivel general de semicarbazonas; pero los autores centran su atención en describir únicamente aquellos métodos que les permitieran la obtención de compuestos del nitrofurfural, en los que el radical X de la fórmula general está formado por el grupo $-\text{NO}_2$, únicos cuyos derivados semicarbazonicos tienen propiedades terapéuticas antibióticas.

Las semicarbazonas se obtienen pues, haciendo reaccionar el diacetato del 5-nitrofurfural³⁹⁴ con los compuestos semicarbazídicos correspondientes³⁹⁵.

De modo no limitativo, aclaran los pasos seguidos en el procedimiento con tres ejemplos, a través de cuyo desarrollo consiguen obtener nitrofurantoína. Comienzan por la explicación del proceso para conseguir el diacetato de 5-nitrofurfural, a continuación exponen la obtención de la nitrofurazona o semicarbazona del 5-nitro-

³⁹⁴ "El diacetato de 5-nitrofurfural se obtiene siguiendo el método de H. Gilman y G. F. Wright en el Journal of American Chemical Society, t. 52, pag. 2550 del año 1930, más tarde perfeccionado y simplificado por los mismos autores, t. 52, pag. 4165 año 1930 de la citada revista, y descrito en la patente japonesa nº 179.769 extractada en el Chemical Abstracts t. 46, pag. 1593 del año 1952".

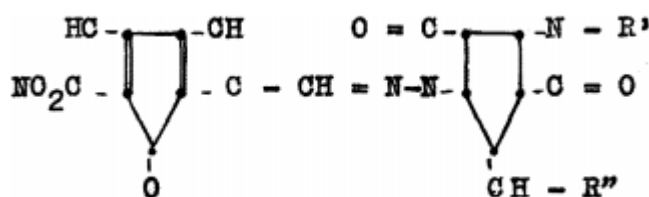
³⁹⁵ "Como compuestos típicos pueden citarse el derivado semicarbazonico que resulta de substituir R_1 y R_2 de la fórmula general por átomos de H, siguiendo la patente japonesa nº 180.022 (extractada en el Chemical Abstracts t. 46, pag. 4092 del año 1952), así como, siguiendo la patente de los Estados Unidos nº 2.610.181 (resumida en el Chemical Abstracts t. 47, pag. 6981 del año 1953) el derivado aminohidantoínico, en cuya fórmula R_1 y R_2 forman parte de un radical único $-\text{CH}_3-\text{CO}-$ con dos valencias libres, ajustándose a la fórmula general indicada".

furfural (haciendo reaccionar el diacetato de 5-nitro-furfural con el clorhidrato de semicarbacida), para finalmente obtener la nitrofurantoína o compuesto del 5-nitro-furfural con la aminohidantoína, haciendo reaccionar el diacetato de 5-nitro-furfural con el sulfato de 1-aminohidantoína.

000

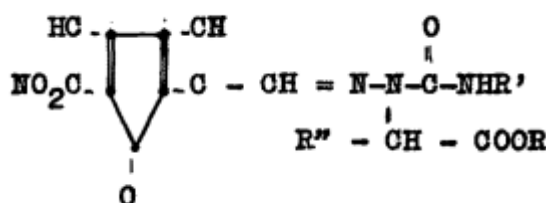
Un poco más tarde, en agosto del mismo año 1955, los mismos autores solicitan la protección a través de una patente, esta vez sobre un invento propio, por un "Procedimiento para la obtención de derivados de la 1-aminohidantoína"³⁹⁶.

Estos derivados de la 1-aminohidantoína, que se consiguen gracias al procedimiento presentado, responden a la fórmula general:



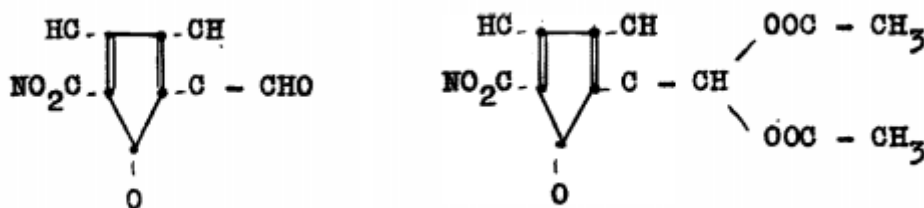
en la que R' y R'' representan hidrógenos o radicales alquílicos.

Según los autores, el inconveniente que se presentaba en la preparación de estos derivados era la rotura del enlace azometínico; para evitar esto, los métodos usuales procedían preparando primero la 1-aminohidantoína, condensándola después con el aldehído o diacetato del aldehído correspondiente. Sin embargo, el procedimiento presentado por estos investigadores para la obtención de una azometina de fórmula general:

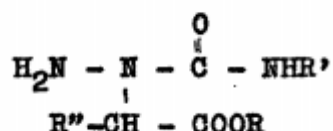


en la que R representa un radical alquílico, consiste en la condensación del 5-nitrofurfural o el diacetato de 5-nitro furfural, cuyas fórmulas son respectivamente:

³⁹⁶ AHOEPM, patente de invención 223.800, a favor de José Antonio Bofill Auge y José María Espinós Tayà, ambos domiciliados en Barcelona. Presentan su solicitud a través de una memoria, firmada en Barcelona, el 29/08/1955, compuesta por seis páginas escritas por una sola cara. La patente fue concedida el 07/11/1955 y publicada el 16/12/1955.



con un éster del ácido N-aminohidantoico, de fórmula general:



Provocando luego la ciclación del aminohidantoato azometínico resultante, por calentamiento en medio ácido o neutro, condiciones en las que se evita el desdoblamiento y que, en apariencia, proporcionan productos de pureza superior a los conseguidos con otros procedimientos usuales ya conocidos.

Hacen referencia principal a la obtención de la nitrofurantoína, por su considerable importancia como producto de gran valor terapéutico y que es, además, el más sencillo de la serie, ya que su fórmula resulta de sustituir R' y R'' de la fórmula general, por átomos de hidrógeno. Este proceso consiste, según estos autores, en condensar el 5-nitrofuraldehído o su diacetato, con el clorhidrato del N-aminohidantoato de etilo o cualquier otro éster del ácido N-aminohidantóico, preparado según lo indicado por Traube y Heffa; el precipitado obtenido en esta operación se somete a calentamiento en medio ácido o neutro, de modo que se forme el anillo hidantoínico, sin que se escinda el doble enlace azometínico.

Clorofilas Españolas S.A. [CLORESA]

La empresa *Clorofilas Españolas S.A.* (CLORESA) presentó, en abril de 1958, dos solicitudes de patente con el fin de introducir en España dos procedimientos para obtener derivados del furano, el primero sobre “Un procedimiento para preparar compuestos de mononitrofurano”³⁹⁷.

En el momento en que se realizó la solicitud, los compuestos de mononitrofurano se venían preparando por tratamiento del furano, o de compuestos de furano sustituidos, como el furfural, 3-metilfurano o análogos, con ácido nítrico fumante, en presencia de anhídrido acético. Este método presenta el inconveniente de ofrecer unos rendimientos relativamente bajos en cuanto a la producción de compuestos de nitrofurano.

³⁹⁷ AHOEPM, patente de introducción 241.145, solicitada por diez años, a nombre de *Clorofilas Españolas S.A. [CLORESA]*, entidad española establecida en Madrid, calle Montalbán 14. La memoria descriptiva consta de dieciocho hojas, escritas por una sola cara; está firmada, en Madrid, a 01/04/1958, fue concedida el día 30/04/1958 y publicada el 01/11/1958.

Los solicitantes señalan haber logrado poner a punto un procedimiento perfeccionado para la obtención de compuestos de mononitrofurano y, según consta en la memoria, con elementos no establecidos en España. El objeto de la patente es proporcionar un proceso con rendimientos más elevados, para ello se realiza la nitración del furano y/o furanos sustituidos que contengan un átomo de hidrógeno sustituible en, al menos, una de las posiciones alfa, por tratamiento con un agente de nitración en un medio de anhídrido acético y en presencia de compuestos de fósforo (óxidos, cloruros o bromuros de fósforo). Los compuestos de mononitrofurano que se obtienen son útiles como antisépticos y, como productos intermedios, en la preparación de materiales terapéuticos, siendo especialmente valiosos, para este último fin, el 5-nitrofurfural y el 5-nitro-2-furanometanodiol diacetato.

La segunda solicitud presentada por la empresa *Clorofilas Españolas S.A.* (CLORESA), en 1958, versa sobre “Un procedimiento de preparar 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona”³⁹⁸. Por la información expresada en la memoria descriptiva sabemos que, hasta ese momento, las semicarbazonas de aldehídos se preparaban haciendo reaccionar el aldehído con clorhidrato de semicarbazida, en una solución tamponada con una sal, por ejemplo el acetato sódico. Para preparar 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona, había que preparar previamente 5-nitro-2-furaldehído, lo que se conseguía por hidrólisis del diacetato de 5-nitrofurfural³⁹⁹.

Sin embargo, estos investigadores describen un procedimiento para obtener 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona, por medio de la reacción entre el diacetato de 5-nitrofurfural con clorhidrato de semicarbazida, bajo la influencia del calor, en presencia de agua y con la intervención de un catalizador, no siendo necesaria la hidrólisis del diacetato de 5-nitrofurfural.

El catalizador que se emplea es un ácido mineral fuerte, tal como el ácido sulfúrico, aunque también se pueden utilizar ácido nítrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico. De este modo, en opinión de estos autores, se ahorra tiempo y dinero y se consigue un rendimiento mucho mayor de 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona.

Luis Coderch Claramunt

Con fecha 30 de marzo de 1959 Luis Coderch Claramunt presenta un expediente para proteger, mediante patente, “Un procedimiento de obtención de derivados nitrados del furano”⁴⁰⁰.

³⁹⁸ AHOEPM, patente de introducción 241.146, solicitada por diez años, a nombre de *Clorofilas Españolas S.A.* [CLORESA], entidad española establecida en Madrid, calle Montalbán 14. La memoria descriptiva consta de seis hojas, escritas por una sola cara; está firmada, en Madrid, a 01/04/1958, fue concedida el día 30/04/1958 y publicada el 01/11/1958.

³⁹⁹ La preparación de diacetato de 5-nitrofurfural se realiza por el método descrito por GILMAN, Henry; WRIGHT, George F. “Nitrofurfural And Nitrofurylacrylic Acid”. *Journal of the American Chemical Society*, 52(6): 2550–2554. Washington DC, 1930; donde también se describe la hidrólisis de este compuesto (*Op. cit.*, pág. 2552).

⁴⁰⁰ AHOEPM, patente de invención 248.310, a favor de Luis Coderch Claramunt, de nacionalidad española y residente en el número 11 de la Rambla del Prat, en Barcelona. La memoria descriptiva donde presenta su invención consta de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara; está firmada y entregada en Madrid, el 30/03/1959, fue concedida el 04/04/1959 y el día 01/07/1959 se hizo pública.

El autor parte de la importancia, en el campo de la terapéutica, de determinados derivados del furano, tales como los derivados del furfural con un grupo nitro en su anillo, dotados de propiedades bacteriostáticas, ya que son capaces de actuar bloqueando el sistema enzimático del metabolismo de los hidratos de carbono de los microorganismos.

El proceso clásico de preparación de estos compuestos se resume en los siguientes pasos: nitración del derivado furánico con apertura del anillo, aislamiento del compuesto intermedio y ciclación final con la obtención del nitroderivado correspondiente; sin embargo, este proceso de obtención de compuestos nitrofuránicos resulta, además de caro, largo y engorroso.

Con el objeto de eliminar estos inconvenientes, el autor presenta un procedimiento para conseguir estos compuestos nitrofuránicos o derivados nitrados del furano, más concretamente semicarbazonas de un nitro furfural con actividad bacteriostática. Para ello, en el proceso de nitración, utiliza una mezcla de ácido nítrico y anhídrido acético, a la cual se le adiciona otra mezcla de 2-furfuraldehído y anhídrido acético, añadiendo como catalizador un anhídrido de uno de los elementos de los grupos IV, V, VI y VII de la tabla periódica. Este proceso de nitración se realiza a una temperatura entre -20º a 40º C; al líquido obtenido se le añade agua y un álcali, hasta conseguir un pH entre 3 y 4, calentando a una temperatura de 55º a 60º C.

Posteriormente se condensa este diacetato del 5-nitrofurfural obtenido con clorhidrato o sulfato de semicarbacida, en medio ácido, para conseguir la correspondiente semicarbazona de un derivado nitrado de furfural, con aplicaciones tanto en medicina humana, como en veterinaria (efectiva en el tratamiento de la coccidiosis aviar). Puede prepararse, según el autor, como ingrediente de supositorios vaginales, también para obtener preparados para infecciones oculares y en uso externo.

4.3.f. Antituberculosos

La tuberculosis, también denominada tisis, es una enfermedad infecciosa, muy contagiosa, provocada por bacterias, fundamentalmente de la especie *Mycobacterium tuberculosis*, también llamado ‘bacilo de Koch’, por haber sido el médico alemán Heinrich-Hermann-Robert Koch (1843-1910) quien descubrió el bacilo de la tuberculosis en 1882⁴⁰¹, precisamente por sus trabajos sobre esta enfermedad, recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1905.

A comienzos del siglo XX la tuberculosis, aunque afectaba a todas las capas sociales, era considerada como una enfermedad social relacionada con la miseria, las malas condiciones de vida, la falta de higiene, de aireación, la hacinación y la carencia de luz⁴⁰².

⁴⁰¹ KOCH, Robert. “Die Aetiologie der Tuberkulose”. Berliner Klinische Wochenschrift, 15: 221-230. Berlin, 1882 [presentado en la reunión de la Physiological Society of Berlin, celebrada el 24/03/1882]; KOCH, Robert. “Die Aetiologie der Tuberkulose”. *Mitttheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, 2: 1-88. Berlin, 1884.

⁴⁰² Sobre la tuberculosis cf. BÁGUENA CERVELLERA, María José. *La tuberculosis en la Historia [Discurso de ingreso, como académica correspondiente, en la Real Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana]*, Valencia: Real Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana, 2011; BÁGUENA CERVELLERA,

Para tratar la tuberculosis, a comienzos del siglo XX se empiezan a usar los fenoles de la creosota (guayacol y derivados), así como las sales y derivados de oro (aurotiosulfato sódico, aurotiosalicilato sódico, aurotiomalato sódico, aurotioglucosa), sustancias muy tóxicas, que se emplearon sin una base científica y fueron abandonadas al surgir nuevos compuestos más específicos, más eficaces y menos tóxicos⁴⁰³.

Ya en 1921, el médico francés Albert Calmette (1863-1933), en colaboración con el veterinario, también francés, Camille Guérin (1872-1961), desarrollaron una vacuna contra la tuberculosis, llamada 'BCG', a base de una variante atenuada del bacilo denominada 'Bacilo de Calmette-Guérin', en el Instituto Pasteur de Lille. Posteriormente, en 1944, Selman Abraham Waksman (1888-1973), Elizabeth Bugie y Albert Schatz (1922-2005), consiguen aislar la estreptomina de un cultivo de *Streptomyces griseus*, primer antibiótico del grupo de los aminoglucósidos y primer antibiótico efectivo contra la tuberculosis. Ese mismo año de 1944, W.H. Feldman y H.C. Hinshaw, médicos adscritos a la clínica *Mayo*, trataron por primera vez con estreptomina a una mujer de 24 años portadora de una tuberculosis aguda y asistieron al 'milagro' de su curación⁴⁰⁴.

En 1945, el médico y químico danés Jörgen Erik Lehmann (1898-1989), desarrolló el 'Para-amino-salicílico', un medicamento decisivo en el tratamiento de la tuberculosis⁴⁰⁵. En los comienzos de los años 1950, Gerhard Domagk introdujo el uso de las tiosemicarbazonas en el tratamiento de la tuberculosis y, en 1952, Hoffman descubre la isoniazida o hidracida del ácido isonicotínico, derivado de este grupo de medicamentos. Posteriormente, en 1959, el grupo italiano dirigido por P. Sensi, vinculado a los laboratorios *Lepetit* de Milán, logra el aislamiento de la rifampicina, un derivado semisintético de la rifamicina⁴⁰⁶. La introducción de este potente medicamento en los esquemas antituberculosos permitió reducir, de forma notable, la duración de la quimioterapia.

Más tarde se empezaron a realizar ensayos para comprobar si la asociación de distintos fármacos antituberculosos proporcionaba resultados más satisfactorios en la lucha contra la enfermedad, se experimentaron y probaron distintas combinaciones de medicamentos, bajo distintas pautas, formas de administración, esquemas terapéuticos y diferente duración de tratamientos, estableciéndose unos 'Programas de Control de la Tuberculosis' que permitieron definir unos protocolos de administración de combinaciones de fármacos que supusieron un giro radical en el pronóstico de la

María José. "La teoría microbiana del contagio y el comienzo de la lucha antituberculosa en Valencia". En: Francesc Bujosa i Homar (ed.) *Actas del IX Congreso Nacional de Historia de la Medicina*, vol. 1: 97-106. Zaragoza: Universidad de Zaragoza / Ayuntamiento de Zaragoza, 1991.

⁴⁰³ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (cf. pág. 138).

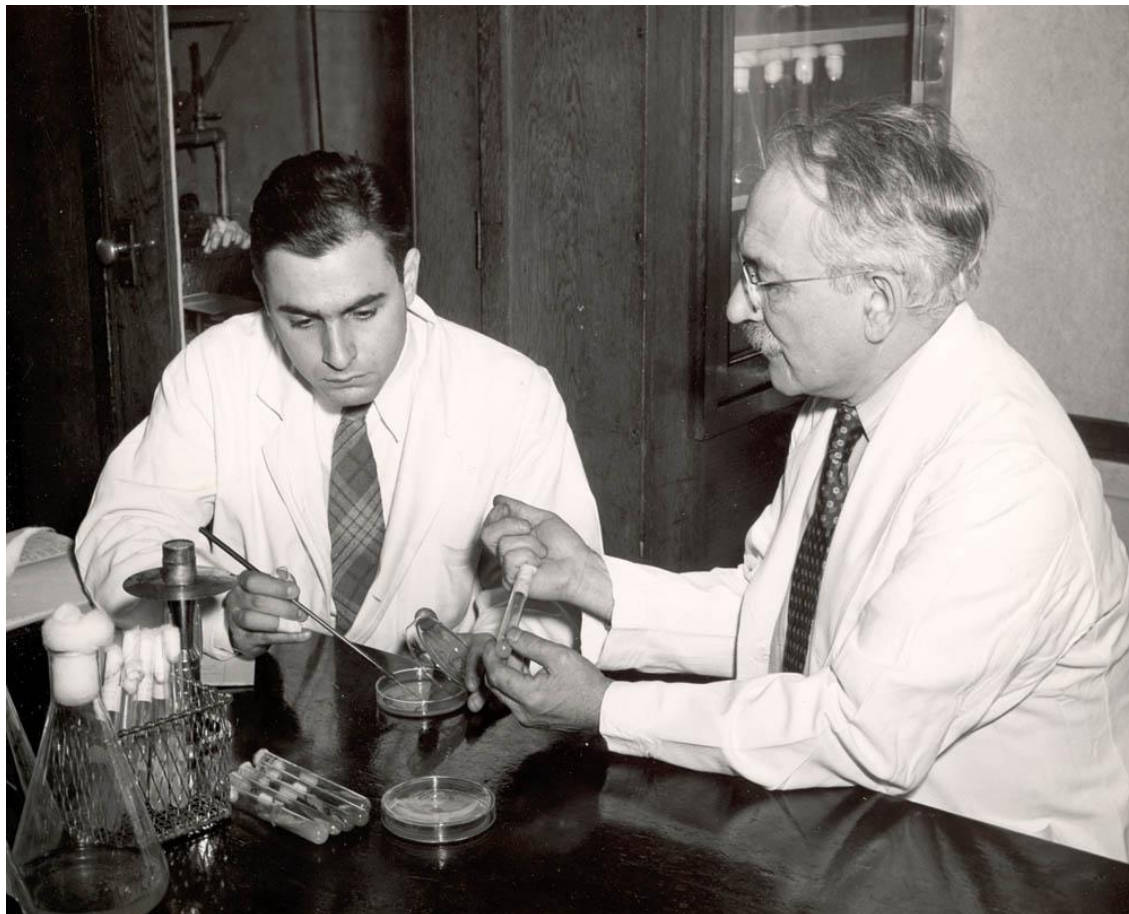
⁴⁰⁴ FELDMAN, W.H.; HINSHAW H.C. "Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs: a preliminary study". *Proceeding Staff Meetings, Mayo Clinic*, 19: 593-599. Rochester, 1944.

⁴⁰⁵ LEHMANN, Jörgen. "Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis". *Lancet*, 1: 15-16. London, 1946.

⁴⁰⁶ SENSI, P.; MARGALITH P.; TIMBAL, M.T. "Rifamycin, a new antibiotic - preliminary report". *Il Farmaco [Edizione scientifica]*, 14: 146-147. Pavia, 1959.

enfermedad y permitieron tratar a los pacientes enfermos de tuberculosis de modo ambulatorio, sin necesidad de ingresos hospitalarios.

Posteriormente, en la continua evolución y progreso de la farmacología, surgirán otros fármacos antituberculosos, como la 'Rifampicina', 'Pirazinamida' o 'Etambutol', de gran eficacia; pero su aparición e incorporación al arsenal terapéutico quedan ya fuera de nuestro periodo en estudio.



Selman Abraham Waksman (1888-1973) y Albert Schatz (1922-2005).

Special Collections and University Archives, Rutgers University Libraries. New Jersey

Las empresas españolas se interesaron por estos nuevos antibióticos; durante los primeros años del franquismo (1939-1958) se presentaron 24 expedientes de patentes relacionadas con medicamentos antituberculosos, que hemos clasificado, de acuerdo al contenido técnico, en los siguientes apartados:

- a. Aurotiosulfato sódico.
- b. Estreptomicina y Dihidroestreptomicina.
- c. Acido para-aminosalicílico (P.A.S) y derivados.
- d. Hidrazidas
 - i. Hidrazida del Ácido P.A.S.
 - ii. Hidrazidas de los ácidos piridin-carboxílicos
 - iii. Isoniazida o Isonicotinil Hidrazida
- e. Otros antibióticos antituberculosos: '*Machrolysin*'

4.3.f.a. Aurotiosulfato sódico

Laboratorios Abelló, S.A.: Juan Abelló Pascual

El 8 de noviembre de 1958, Juan Abelló Pascual presentó a registro un expediente de patente bajo el título de “Perfeccionamientos en la obtención de Aurotiosulfato sódico de alta estabilidad”⁴⁰⁷.

El autor, dado su experiencia práctica en la obtención de aurotiosulfato sódico por el método clásico de disolver yoduro auroso en una disolución de tiosulfato sódico, en cantidades estequiométricas, y posterior precipitación del aurotiosulfato sódico por adición de alcohol hirviendo, pudo comprobar que la estabilidad del producto obtenido variaba de una operación a otra. En el laboratorio, el solicitante observó que, al cabo de unos días o unos meses, el producto obtenido por este método viraba su color hacia un amarillo parduzco, cada vez más intenso, y adquiría un olor característico del sulfuro de hidrógeno. Este hecho le sugirió que la estabilidad del aurotiosulfato sódico obtenido dependía de la presencia o ausencia de un exceso de tiosulfato sódico.

Investigaciones posteriores permitieron demostrar que la máxima estabilidad del aurotiosulfato sódico se conseguía cuando se cristaliza en una disolución que contuviera del 10% al 25% en exceso de tiosulfato sódico; y propone un perfeccionamiento del método, partiendo de una disolución de cloruro áurico a la que se añade yoduro potásico en cantidad suficiente para que precipite todo el oro en forma de yoduro auroso y se desprenda yodo libre, que se elimina por lavado; el yoduro auroso puro se disuelve en hiposulfito sódico en una cantidad tal que a cada átomo-gramo de oro le corresponda 2,2 a 2,5 moléculas-gramo de tiosulfato sódico. Conseguida la disolución, se filtra y se precipita el aurotiosulfato sódico con alcohol hirviendo, este aurotiosulfato sódico obtenido resulta absolutamente estable.

4.3.f.b. Estreptomicina y Dihidroestreptomicina

Instituto de Farmacología Española S.L.: Fundación Marqués de Urquijo)

En la primavera de 1957, los investigadores del *Instituto de Farmacología Española S.L. (Fundación Marqués de Urquijo)*, iniciaron los trámites necesarios para obtener una patente sobre un método propio, un “Procedimiento de obtención de antibióticos”⁴⁰⁸.

Siempre con la intención de conseguir nuevos derivados de antibióticos dotados de ventajas como mayor estabilidad, menor toxicidad, variaciones del espectro antibacteriano, modificación del mecanismo de acción, mayor pureza del producto y/o

⁴⁰⁷ AHOEPM, patente de invención 245.170, a favor de Juan Abelló Pascual, de nacionalidad española y con domicilio en Madrid, calle Vinaroz 5. La memoria descriptiva consta de tres hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; está firmada en Madrid, a 08/11/1958, se concedió el día 15/11/1958 y su publicación se hizo efectiva el 16/02/1959.

⁴⁰⁸ AHOEPM, patente de invención 235.285, a favor del *Instituto de Farmacología Española S.L. (Fundación Marqués de Urquijo)*, empresa domiciliada en Madrid, en la calle de Alcalá número 95. El procedimiento queda descrito en una memoria de seis hojas, firmada en Madrid, a 07/05/1957; la patente se concedió el día 20/05/1957 y fue publicada el 16/11/1957.

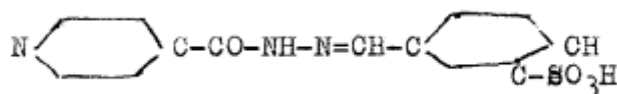
ampliación de las propiedades quimioterápicas, los autores de este procedimiento presentaron el resultado de sus ensayos y trabajos de laboratorio.

El procedimiento consiste en obtener derivados resultantes de la adición de sales de antibióticos básicos con sales de compuestos sulfamídicos de carácter ácido, se trata de reacciones de doble descomposición entre sales del sulfoácido y sales básicas del antibiótico, de manera que el anión que acompaña a la base, reacciona con el catión de la sal del ácido, para dar un precipitado, formado por el complejo buscado, que es separado del resto por procedimientos clásicos.

Los ensayos realizados en el laboratorio los han desarrollado trabajando con antibióticos básicos del tipo de la estreptomina, dihidro-estreptomina, estreptotricina, etc., y con ácidos de fórmula general: $R-CO-NH-N=CH-R'-SO_3H$, en la que R representa un radical de piridina o piridina con grupos sustituyentes y R' correspondería a un radical bencénico o fenílico con sustituyentes.

En la práctica operatoria se seleccionaron sales alcalinotérreas del sulfoácido, de entre ellas la sal bórica, para reaccionar con sulfatos de antibióticos que se ponen a reaccionar en proporciones estequiométricas; se obtiene el complejo sulfamido-antibiótico y se desprende sulfato bórico.

Los autores aclaran los pasos del procedimiento mediante un ejemplo de obtención de una sal de dihidroestreptomina con ácido isonicotinil-hidrazina-benciliden-m-sulfónico. Para ello preparan, por un lado, la sal bórica del sulfoácido: poniendo a reaccionar el ácido isonicotinilhidrazina-benciliden-m-sulfónico, de fórmula:



con hidróxido bórico octohidratado.

Por otro lado preparan el sulfato de dihidro-estreptomina y vierten la sal bórica del sulfoácido sobre esta solución antibiótica, bajo agitación constante; precipitará sulfato bórico y, en las aguas madres residuales, quedará el complejo de la sal de dihidro-estreptomina con el ácido isonicotinil-hidrazina-benciliden-m-sulfónico que, por posterior concentración y liofilización, dará un polvo de actividad antibiótica listo para su aplicación terapéutica.

000

En la misma fecha, la misma empresa, *Instituto de Farmacología Española S.L.*, presentará otra solicitud de patente para proteger otra invención sobre un “Nuevo procedimiento de obtención de sales de antibióticos”⁴⁰⁹. A pesar de que ambos procedimientos persiguen el mismo fin: la obtención de sales hidrosolubles de antibióticos básicos y ácidos orgánicos sulfónicos, el camino hasta su destino final es muy diferente.

⁴⁰⁹ AHOEPM, patente de invención 235.286, a favor del *Instituto de Farmacología Española S.L.* (*Fundación Marqués de Urquijo*), presentada en una memoria descriptiva de tres hojas, que se entregó en Madrid, a 07/05/1957; fue concedida el 20/05/1957 y publicada el 16/11/1957.

Así como en el caso de la patente anterior el procedimiento se llevaba a cabo por una reacción de doble descomposición entre las sales del sulfoácido y las sales de la base antibiótica, en este otro procedimiento se realiza mediante una reacción de adición entre el ácido libre y la base antibiótica liberada, de manera que, al enfrentarse el sulfoácido y la base antibiótica, se produce una sal compleja o de adición que se separa de la masa reaccionante por métodos generales de la química industrial. La base liberada antibiótica y el ácido sulfónico se enfrentan en proporciones estequiométricas.

En la memoria se describe un ejemplo para obtener el complejo antibiótico-sulfamídico: disuelven, en agua destilada, sulfato de dihidro-estreptomicina, añade sobre esta solución otra de hidróxido bórico octohidratado, previamente preparada. Sobre esta nueva solución se vierte un exceso de ácido sulfónico, con lo que se consigue el complejo de la sal de dihidro-estreptomicina con ácido metabenciliden-sulfónico-isonicotinil-hidracida, que finalmente se concentrará y liofilizará para dar un polvo blanco, soluble en agua y con una actividad de unos 400 µg de dihidro-estreptomicina base por milígramo.

Laboratorios Alter: Miguel Ángel Alonso Samaniego

Con fecha 6 de junio de 1957, Miguel Ángel Alonso Samaniego solicitó una patente de invención para proteger “Un procedimiento de obtención de sales de estreptomicina y dihidroestreptomicina de ácidos con acción vitamínica, tales como los ácidos ascórbico, fólico, nicotínico, para-aminobenzoico y pantoténico”⁴¹⁰.

El solicitante presenta este procedimiento con el objeto de obtener sales de estreptomicina y de dihidro-estreptomicina con estos ácidos de acción vitamínica, con el propósito de conseguir compuestos activos menos tóxicos, ya que se había comprobado que las sales de estreptomicina y de dihidro-estreptomicina con ácidos de acción vitamínica, como los ácidos ascórbico, fólico, nicotínico, para-aminobenzoico y pantoténico, presentaban una toxicidad menor que la mostrada por las sales de estreptomicina y dihidro-estreptomicina empleadas habitualmente en terapéutica, como los sulfatos y clorhidratos. Estos compuestos, menos tóxicos, se conseguían por el procedimiento de neutralizar, con los correspondientes ácidos, la estreptomicina y dihidro-estreptomicina al estado de base libre.

Para conseguir esta base libre, por ejemplo la dihidro-estreptomicina base, se parte del sulfato de dihidro-estreptomicina, se disuelve en agua, se añade una solución de hidróxido de bario, precipita el sulfato de bario y se obtiene la solución de dihidro-estreptomicina base; a partir de ella se pueden ir preparando las distintas sales del antibiótico con los ácidos vitamínicos, tal como se describe en los ejemplos siguientes, siempre por adición del ácido vitamínico sobre la dihidro-estreptomicina base preparada:

- Ascorbato de dihidro-estreptomicina: por adición de ácido ascórbico a la solución de dihidro-estreptomicina base preparada.

⁴¹⁰ AHOEPM, patente de invención 235.868, solicitada por Miguel Ángel Alonso Samaniego, de nacionalidad española y residente en la calle Mateo Inurria 7, de Madrid. La memoria descriptiva tiene seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, se presentó en Madrid, el 06/06/1957; la patente se concedió el 02/07/1957 y se anunció el 01/11/1957.

- Nicotinato de dihidro-estreptomicina: por adición de ácido nicotínico a la solución de dihidro-estreptomicina base preparada.
- Para-amino-benzoato de dihidro-estreptomicina: por adición de ácido para-amino-benzóico a la solución de dihidro-estreptomicina base preparada.
- Pantotenato de dihidro-estreptomicina: por adición de ácido pantoténico a la solución de dihidro-estreptomicina base preparada.

Todas estas sales de estreptomicina o dihidro-estreptomicina con los ácidos vitamínicos se obtienen en una primera fase en forma de solución acuosa; estas se llevan al estado sólido, bien por evaporación a sequedad con vacío y bajas temperaturas, o bien concentrando y precipitando con un exceso de acetona o de alcohol-éter.

Laboratorios Robert: José Robert Mestre

El 9 de octubre de 1957, el farmacéutico José Robert Mestre, director de los *Laboratorios Robert*, presentó ante el registro el expediente para proteger un “Nuevo procedimiento para la fabricación de sales puras del ácido pantoténico para uso inyectable”⁴¹¹.

Era conocido que el ácido pantoténico disminuye los trastornos audiovestibulares producidos por la administración prolongada de estreptomicina o de dihidro-estreptomicina; parecía pues interesante la preparación de un pantotenato de estreptomicina y/o de dihidro-estreptomicina, que en una única sal presentara la actividad del antibiótico con menor toxicidad, gracias a la acción protectora del ácido pantoténico.

Los métodos generales de preparación de estas sales, según la química clásica, podrían llevarse a cabo bien por neutralización directa de los antibióticos en estado base con el ácido pantoténico, o bien por medio de un método de intercambio iónico entre una sal del ácido pantoténico y otra sal del antibiótico.

Debido a que el sulfato de estreptomicina o de dihidro-estreptomicina era la forma habitual en la que los laboratorios de medicamentos industriales conseguían el antibiótico de sus proveedores, parecía más práctico trabajar con el método de intercambio iónico, poniendo a reaccionar el sulfato del antibiótico con una de las dos sales del ácido pantoténico disponibles y más corrientemente empleadas: el pantotenato cálcico y el pantotenato sódico.

Sin embargo, el autor expone que el uso de estas sales presenta ciertos inconvenientes, ya que el producto obtenido no reúne las cualidades de pureza que exige su empleo en preparaciones inyectables⁴¹², es por esto que se hacía necesario

⁴¹¹ AHOEPM, patente de invención 238.012, solicitada por José Robert Mestre, domiciliado en Barcelona, en la calle de Valencia número 314. Describe su procedimiento en una memoria de once páginas, escritas por una sola cara; el autor entregó su solicitud el 09/10/1957, la patente fue concedida el 30/10/1957 y el día 01/02/1958 se hizo pública.

⁴¹² En efecto, el pantotenato de estreptomicina o de dihidroestreptomicina, preparado a partir del pantotenato cálcico o pantotenato de sodio con los sulfatos de los antibióticos, origina un producto final impurificado con una cierta cantidad de sulfato cálcico o sulfato de sodio, que permanecen al ser

obtener productos activos, menos tóxicos y de mayor pureza, para ello presenta un nuevo método que, en su opinión, evita la presencia de estas impurezas, en forma de sales, en la preparación del pantotenato de estreptomicina o de dihidro-estreptomicina.

Se había comprobado que la bencidina, la ortotolidina, la metatolidina y la paratolidina tienen la propiedad de formar sales insolubles con los iones sulfato, lo que sería de utilidad para este procedimiento ya que, a la vez que se produce la separación de los iones sulfato, el ácido pantoténico actuaría sobre el antibiótico para originar el pantotenato.

De modo que el procedimiento consistiría en añadir, a la solución donde tenemos el sulfato de estreptomicina o dihidro-estreptomicina y el ácido pantoténico, la bencidina o una de las tolidinas disueltas previamente en un disolvente orgánico miscible con el agua, considerando al alcohol etílico como el disolvente que reúne las condiciones más apropiadas para esta preparación, ya que el sulfato que se forma es completamente insoluble en la solución hidroalcohólica resultante.

El inconveniente que presentaría este proceso radica en la difícil separación del precipitado formado, ya que si se trabaja en frío, el precipitado que se forma es tan fino que resulta difícilmente filtrable; y si se trabaja a 70º-75º C, aunque la separación del precipitado sería más fácil, se inactiva el antibiótico. Para solventar este inconveniente, el equipo de *Laboratorios Robert* comprobó que, si se añadía al sulfato de los antibióticos, antes de aumentar la temperatura, una pequeña cantidad de solución de ácido alfa-tioglicólico o su sal sódica y unas trazas de SO₂, o sulfito sódico, como estabilizantes del antibiótico, se consigue solventar este problema y ya sería posible trabajar a 70º-75ºC sin que el antibiótico pierda su actividad.

El producto obtenido es una solución estable de pantotenato de estreptomicina o de dihidro-estreptomicina, que permanece activo por unos dos años, presenta menor toxicidad y una pureza que permite su uso por vía parenteral.

000

Un mes más tarde, en noviembre de 1957, José Robert Mestre presentó una mejora sobre el método anterior, solicitando el correspondiente certificado de adición bajo el título de “Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 238.012, por un nuevo procedimiento para la fabricación de sales puras del ácido pantoténico para uso inyectable”⁴¹³.

En la patente principal el autor reivindica un procedimiento de obtención de pantotenato de estreptomicina y de dihidro-estreptomicina por medio del empleo de sales de ciertas sustancias orgánicas, los pantotenatos de bencidina, ‘orto’, ‘meta’ y ‘para’ tolidina; pero según comprobaciones efectuadas por el solicitante, también pueden lograrse los pantotenatos de estreptomicina y de dihidro-estreptomicina, con la

parcialmente solubles en agua y que, por tanto, dan origen a un producto que no reúne las condiciones de pureza química requeridas para ser administrado por vía parenteral.

⁴¹³ AHOEPM, patente 238.846 correspondiente a un certificado de adición sobre la patente 238.012, solicitado por José Robert Mestre, con residencia en Barcelona, calle Valencia 314, según consta en la memoria donde se describe y reivindica el procedimiento: un texto desarrollado en cinco folios, escritos por una sola cara. La solicitud se entregó el 28/11/1957, la patente se concedió el 28/12/1957 y se hizo pública la concesión el día 16/04/1958.

estabilidad y el grado de pureza requerido, utilizando pantotenato de bario en lugar del pantotenato de bencidina o el de las tres tolidinas.

El método se desarrolla trabajando a 65º-80º C y asegurando la estabilidad del antibiótico disuelto con la adición de pequeñas cantidades de ácido alfa-tioglicólico, o su sal sódica y trazas de SO₂, o de bisulfito sódico, o también de formaldehído. Gracias a la adición de estos estabilizantes, se conserva la actividad del antibiótico, aún trabajando a altas temperaturas, necesarias para que el precipitado de sulfato bórico se separe fácilmente por filtración y así conseguir un antibiótico estable, menos tóxico y en el grado de pureza requerido para su formulación en forma de inyectable.

000

En los comienzos del año 1958, José Robert Mestre, presentó otra solicitud de patente relacionada con los antibióticos aminoglucósidos, estreptomina y dihidro-estreptomina; se trata, en este caso, de un “Nuevo procedimiento para la fabricación de sales cálcicas complejas de estreptomina y de dihidroestreptomina”⁴¹⁴.

Ya era conocido que la estreptomina y la dihidro-estreptomina forman complejos solubles con el cloruro cálcico, siendo conocida la reacción entre el clorhidrato de estreptomina y el cloruro cálcico. Los investigadores de los *Laboratorios Robert* habían observado que estas sales complejas de estreptomina y de dihidro-estreptomina pueden obtenerse con otras sales cálcicas, incluidas las orgánicas, además de con el, ya estudiado, cloruro cálcico.

Dado el interés terapéutico que habían alcanzado las sales pantoténicas de estreptomina y dihidro-estreptomina, el grupo de José Robert comprobó que también se podían obtener sales cálcicas complejas con estos pantotenatos de estreptomina y dihidro-estreptomina; para ello había que poner en contacto una solución concentrada de pantotenato de estreptomina y dihidro-estreptomina con una solución saturada de gluconato cálcico o heptagluconato cálcico en las proporciones moleculares de 3 moléculas de sal cálcica por 2 moléculas de pantotenato de cada antibiótico; de esta manera, se forman fácilmente los complejos en solución acuosa, que puede usarse directamente, ya que es estable durante dos años aunque, si interesa, también se puede obtener por liofilización el producto en estado sólido. Estos nuevos complejos, obtenidos de esta manera, pueden ser:

- Pantotenato de estreptomina-calcio gluconato.
- Pantotenato de estreptomina-calcio heptagluconato
- Pantotenato de dihidro-estreptomina-calcio gluconato.
- Pantotenato de dihidro-estreptomina-calcio heptagluconato.

La nueva solución de la sal cálcica compleja del pantotenato de estos antibióticos puede ser enriquecida en antibiótico por la adición directa de sulfato de estreptomina y dihidro-estreptomina, sin que por ello se produzca ningún precipitado de sulfato cálcico insoluble, consiguiéndose de este modo complejos de estreptomina y dihidro-

⁴¹⁴ AHOEPM patente de invención 239.873, solicitada por José Robert Mestre, farmacéutico natural de Barcelona y director de los *Laboratorios Robert*; la memoria, escrita en cinco hojas foliadas por una sola cara, se entregó el 24/01/1958, la patente fue concedida el 30/05/1958 y su publicación se hizo efectiva a comienzos del siguiente año, el 10/01/1959.

estreptomycin enriquecidos en sales cálcicas que disminuyen la neurotoxicidad de dichos antibióticos y son susceptibles de ser formulados en forma de inyectables.

000

En el último mes de 1958, José Robert Mestre, director de los *Laboratorios farmacéuticos Robert*, tramitó una solicitud de patente sobre “Un procedimiento para la obtención de una nueva sal compleja de estreptomycin”⁴¹⁵.

El equipo de investigación de los *Laboratorios Robert*, conociendo los efectos neurotóxicos de la estreptomycin, trabajaron sobre estos antibióticos, no solo en el laboratorio, con animales de experimentación, también en clínica, con el objetivo de conseguir, no solo la reducción de sus efectos tóxicos, sino de eliminarlos.

Ya era conocido que la estreptomycin puede formar, con la hidracida isonicotínica, la correspondiente hidrazona, en virtud del grupo funcional aldehído presente en su molécula⁴¹⁶. El objeto de la patente será preparar la sal pantoténica de esta hidrazona y el correspondiente complejo calcio-heptagluconato de la misma. Para ello se parte del sulfato de estreptomycin al que se añaden estabilizantes, (SO₂ en pequeña cantidad, reducidísima cantidad de ácido alfa-tioglicólico o sus sales alcalinas); esta solución estable de sulfato de estreptomycin se transforma en pantotenato por adición de ácido pantoténico y una solución alcohólica caliente de bencidina; separamos el precipitado de sulfato de bencidina por cualquier método adecuado y, posteriormente, hacemos reaccionar el pantotenato de estreptomycin obtenido con la isoniazida, para obtener una solución con pantotenato de estreptomycin-isonicotinil-hidrazida a la que se hace reaccionar con una solución concentrada y fría de heptagluconato cálcico; de este modo se obtiene la nueva sal compleja de estreptomycin, que puede ser utilizada directamente para preparar inyectables, sola o asociada a sulfato de estreptomycin o de dihidro-estreptomycin; también puede obtenerse en forma sólida, mediante liofilización.

Según sus autores, esta sal compleja de estreptomycin también puede obtenerse partiendo, no de la solución estable de estreptomycin, sino directamente del sulfato de estreptomycin, haciéndolo reaccionar con la hidrazida isonicotínica, en una solución acuosa que contenga los dos componentes en proporciones equimoleculares.

Juan Durán Martí

El 27 de enero de 1958 se incorporó al registro un expediente relativo a una patente de introducción solicitada, por Juan Durán Martí, sobre un “Procedimiento para la fabricación de nuevas sales de estreptomycin y de dihidroestreptomycin”⁴¹⁷.

⁴¹⁵ AHOEPM, patente de invención 245.808, a favor de José Robert Mestre, sobre un procedimiento descrito y reivindicado en una memoria de seis hojas foliadas y escritas por una sola cara, está firmada en Madrid, a 05/12/1958; el día 09/12/1958 se concedió la patente y el hecho se publicó el 01/03/1959.

⁴¹⁶ PENNINGTON, Frank C.; GUERCIO, Peter A.; SOLOMONS, I.A. “Streptohydrazid”. *Journal of the American Chemical Society*, 75(9): 2261–2261. Washington DC., 1953.

⁴¹⁷ AHOEPM, patente de introducción 239.914, a favor de Juan Durán Martí, de nacionalidad española y residencia en Barcelona, calle de Provenza 424, 1º, 2ª. La memoria descriptiva está firmada en

Parte el autor de que la estreptomina y la dihidro-estreptomina, particularmente en forma de sulfato, poseen un alto grado de toxicidad audiovestibular y que, por ello, desde hacía tiempo venía interesándose en nuevas sales con menor toxicidad; en este sentido camina el objeto de esta patente, en la búsqueda y obtención de nuevas sales complejas de estreptomina y dihidro-estreptomina carentes de toxicidad audiovestibular.

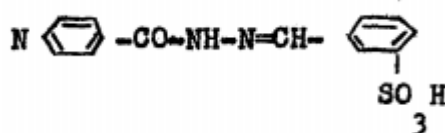
Estos complejos se obtienen haciendo reaccionar una solución acuosa de sulfato de estreptomina o de dihidro-estreptomina, con otra solución acuosa de gluconato de calcio o de heptagluconato de calcio, para formar una sal compleja de estreptomina o de dihidro-estreptomina sulfato/calcio gluconato, sin que se forme precipitado alguno de sulfato cálcico.

Esta solución de la sal compleja de estreptomina es, según el autor de esta memoria, más estable y menos tóxica que las soluciones de sulfato de estreptomina y se puede convertir al estado sólido, sometiendo la solución de la reacción a un exceso de metanol.

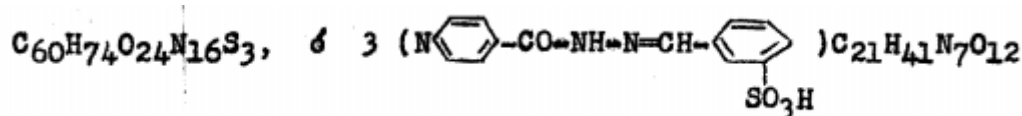
Laboratorios Gayoso (HISMAR S.L.)

Con fecha 20 de marzo de 1958 la empresa HISMAR S.L., propietaria de *Laboratorios Gayoso*, presentó una patente de invención por un "Procedimiento para preparar el m-isonicotinilhidrazona-benzaldehido-sulfonato de dihidroestreptomina, sólido y en solución a una concentración determinada en condiciones de esterilidad"⁴¹⁸.

El procedimiento trata de obtener una sal compleja, formada por la unión entre el antibiótico dihidro-estreptomina, de fórmula: $C_{21}H_{41}N_7O_{12}$ que hace reaccionar, en forma de sulfato, con el ácido isonicotinil-hidrazona del 3-benzaldehido sulfónico, de fórmula:



obteniéndose una sal de dihidro-estreptomina del ácido isonicotinil-hidrazona-del 3-benzaldehido sulfónico, a la que denomina 'Streptodrazin', y que responde a la fórmula:



De acuerdo con el esquema del procedimiento, los pasos realizados son los siguientes: sobre 350 cm³ de una solución de agua de barita (de título 0,0247 g de

Barcelona, 'para Madrid', a 27/01/1958; consta de tres hojas foliadas y escritas por una sola cara. La patente fue concedida el 20/02/1958 y en el verano del mismo año, el día 16/07/1958 se hizo pública.

⁴¹⁸ AHOEPM, patente de invención 240.840, a favor de HISMAR S.L., propietaria de *Laboratorios Gayoso*, entidad española con domicilio social en Madrid, calle Jorge Juan 141. El procedimiento queda expuesto en una memoria de siete hojas, escritas a máquina, que está firmada en Madrid, a 20/03/1958, fue concedida el 25/03/1958 y publicada con fecha 01/11/1958.

$\text{Ba}(\text{OH})_2$ por cm^3), se añade, en chorro fino y bajo constante agitación, 31,56 g de ácido isonicotinil-hidrazona del 3-benzaldehido-sulfónico disuelto en 450 cm^3 de agua bidestilada. Sobre la solución así obtenida, de pH 7, se añade 0,5 a 1 g de carbón activo y se filtra. Al filtrado se le añade una solución de 24 g de sulfato de dihidro-estreptomicina en 50 cc de agua bidestilada y se deja que sedimente el sulfato bórico; después se filtra y se concentra al vacío, en condiciones de esterilidad, bien hasta sequedad (en cuyo caso el aislamiento del producto puro y seco se realiza directamente), bien hasta la consistencia de masa pastosa (en este caso se añade a la masa unas diez veces su volumen de acetona anhidra, agitando la mezcla hasta la precipitación de la sal, que es separada por filtración o centrifugación), o bien hasta volumen de 100 cm^3 (en este caso se envasan directamente). Se introducen 5 cm^3 de la solución concentrada en envases que, posteriormente, son sometidos a liofilización, de modo que cada frasco contenga una cantidad tal de ‘Streptodrazin’ que equivale a 1 gramo de dihidro-estreptomicina base.

Conrado Folch Vidal

A finales de octubre del año 1958 Conrado Folch Vidal presentó, ante el registro de patentes, una memoria descriptiva correspondiente a una invención relativa a un “Nuevo procedimiento de obtención de sales de estreptomicina y dihidroestreptomicina, de ácido pantoténico u otros”⁴¹⁹.

Según este autor, los procedimientos clásicos de preparación de los pantotenatos de estreptomicina y dihidro-estreptomicina se basan bien en la neutralización directa del ácido pantoténico con estreptomicina o dihidro-estreptomicina base, bien mediante el método de la doble descomposición entre un pantotenato y una sal de antibiótico que, al reaccionar, liberen un precipitado formado por una sal insoluble que es eliminada fácilmente por filtración, quedando en la solución el pantotenato de estreptomicina o dihidro-estreptomicina, sal que es concentrada y aislada por evaporación o liofilización. El precipitado formado por las sales insolubles formadas como subproducto, pueden ser de tipo inorgánico, como SO_4Ca ó SO_4Ba , o de tipo orgánico, como el sulfato de bencidina, o de las tres tolidinas.

A diferencia de estos procedimientos clásicos, el solicitante presenta un nuevo método de preparación de pantotenato de estreptomicina o de dihidro-estreptomicina, a base de hacer reaccionar sulfato de los antedichos antibióticos con ácido pantoténico libre, dentro de una cuba electrolítica con electrodos de plomo metálico; tras el paso continuo de corriente eléctrica se produce un precipitado de SO_4Pb sobre el electrodo correspondiente al polo positivo, y en el momento en que se observe un cambio de pH en el polo negativo, se interrumpe el paso de la corriente, entonces reaccionan los iones pantoténicos y de dihidro-estreptomicina para producir una solución de pantotenato de estreptomicina o de dihidro-estreptomicina que puede, posteriormente, someterse a liofilización.

⁴¹⁹ AHOEPM, patente de invención 244.969, solicitada por veinte años, para todo el territorio español, colonias y protectorados, a favor de Conrado Folch Vidal, ciudadano español con residencia en Barcelona, en la Avenida de José Antonio 512; el procedimiento sobre el que se reivindica la protección se describe en una memoria de siete hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras. La patente, solicitada en escrito fechado el 29/10/1958, fue concedida el 08/11/1958 y publicitada el 16/02/1959.

Laboratorio Hosbon S.A.

Los investigadores del *Laboratorio Hosbon S.A.* redactaron una memoria, fruto de sus trabajos que, con fecha 15 de noviembre de 1958, presentaron al registro con el fin de solicitar una patente de invención sobre su “Procedimiento de obtención, en estado de gran pureza de sales de ácidos vitamínicos de antibióticos básicos de la especie *estreptomyces* [sic]”⁴²⁰.

Los investigadores, sabedores de que la estreptomycinina y la dihidro-estreptomycinina podían llegar a producir efectos tóxicos, tales como perturbaciones cocleovestibulares, pérdida de la audición y del equilibrio, e incluso trastornos renales; y también de que estos efectos podían neutralizarse si se simultaneaba la ingesta de estos antibióticos con la toma de altas dosis de vitaminas, especialmente del ácido pantoténico, profundizaron en la idea del empleo de los dos fármacos en forma de pantotenato de estreptomycinina o de dihidro-estreptomycinina, objetivo ya logrado por distintos métodos: neutralización directa del ácido pantoténico y el sulfato de estreptomycinina de carácter básico, reacción de doble descomposición iónica, etc., métodos, que con distintas variaciones, ya hemos analizado en las páginas anteriores; no obstante, en todos estos métodos había que solventar el problema de la eliminación de los precipitados secundarios que se producen en el desarrollo de la reacción, para conseguir un producto de gran pureza, sin contaminantes y que mantenga inalterada la actividad del antibiótico.

Para solventar este problema los solicitantes proponen un método que permite la eliminación de aquellos iones minerales extraños por medio de resinas de intercambio iónico dispuestas en columna, a través de las cuales pasan lentamente las soluciones de los productos empleados. Utilizan resinas cambiadoras de aniones para la disolución del sulfato de estreptomycinina o dihidro-estreptomycinina y resinas cambiadoras de cationes para la disolución del pantotenato cálcico o sódico.

En los ejemplos que presentan hacen pasar la disolución de pantotenato cálcico a través de una columna conteniendo una resina que absorbe iones calcio y cede protones (resina ‘LEWATIK K S N’ o ‘LEWATIT S 100’), el líquido que sale de la columna es una disolución de ácido pantoténico. La disolución de sulfato de estreptomycinina se hace pasar a través de otra columna que contiene una resina que absorbe iones sulfato y cede hidroxilos (resina ‘LEWATIT M I H’ o ‘LEWATIT M N’), con lo que el líquido que sale será una disolución de hidróxido de estreptomycinina. Las dos disoluciones eluidas se llevan a un mismo recipiente y, al mezclarse, forman una disolución de pantotenato de estreptomycinina de gran pureza. Después de cada operación, la resina se regenera y quedan listas para una nueva utilización.

⁴²⁰ AHOEPM, patente de invención 245.358, a favor de *Laboratorios Hosbon S.A.*, entidad española, con residencia en Barcelona, en la Avenida de José Antonio 512. La memoria descriptiva queda redactada en ocho hojas, escritas a máquina por una sola cara y debidamente numeradas, está firmada, en Madrid, a 15/11/1958, concedida el 10/01/1959, se publicó el 01/04/1959.

Antibióticos S.A.

Con fecha 13 de junio de 1959 será el consorcio farmacéutico *Antibióticos S.A.* quien solicitará una patente de invención sobre un “Nuevo procedimiento de obtención de pantotenatos de estreptomicina y de dihidroestreptomicina”⁴²¹.

El procedimiento, resultante del trabajo de los químicos del laboratorio, se sirve de las resinas de intercambio iónico para obtener pantotenatos de estreptomicina y de dihidro-estreptomicina. Para ello, por un lado obtienen ácido pantoténico, a partir de un pantotenato cálcico, al cual liberan de sus sales mediante una resina cambiadora de cationes (como la resina sulfónica ‘AMBERLITA IR-120’).

Este ácido pantoténico, así preparado, se utiliza para pasarlo a través de un circuito formado por dos o más columnas de resina cambiadora de cationes de tipo carboxílico, saturadas con el antibiótico. Estas resinas saturadas con el antibiótico pueden prepararse de dos maneras: o bien montar una resina saturada por el paso a su través del caldo de fermentación filtrado directamente, o bien preparar una resina (por ejemplo de AMBERLITA IRC 50) saturada con un elucidado (hidrogenado o no) obtenido por tratamiento con ácido mineral diluido de otra columna saturada de estreptomicina. Al pasar el ácido pantoténico a través de las columnas con las resinas saturadas con el antibiótico, se obtiene, por elución, el pantotenato de estreptomicina y/o de dihidro-estreptomicina.

4.3.f.c. Ácido para-aminosalicílico (P.A.S.) y derivados

Francisco Bellot Rodríguez

El 22 de julio de 1949, Francisco Bellot Rodríguez presentó una solicitud de patente para introducir “Un procedimiento químico de fabricación del ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico, vulgarmente llamado ácido para-aminosalicílico”⁴²².

En la memoria, el autor comienza realizando una somera revisión de los métodos de obtención del ácido para-amino-salicílico, de los que señala que reportan productos muy impuros; él presenta un procedimiento basado en métodos más modernos, tal como la modificación realizada por Smith y Marasse sobre la síntesis de Kolbe para obtener el ácido salicílico: en este caso, en lugar de partir del fenol, se inicia con meta-aminofenol, al que hace reaccionar con agua y bicarbonato potásico o sódico bajo presión y a 110º-150º C, o bien con carbonato sódico o potásico y anhídrido carbónico. El producto de la reacción es precipitado acidulando con ácido clorhídrico diluido; el

⁴²¹ AHOEPM, patente de invención 250.123 a favor de la entidad *Antibióticos S.A.*, cuyo domicilio social se fija en el Paseo de la Castellana 8 de Madrid. El procedimiento queda descrito en una memoria de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara. La documentación con la solicitud de patente se entregó al registro el 13/06/1959, la patente se concedió unos días más tarde, el 20/06/1959 y se publicó su autorización el 01/10/1959.

⁴²² AHOEPM, patente de introducción 189.189, por la que el solicitante, Francisco Bellot Rodríguez, reivindica el derecho que le concede la Ley para su registro en España y para la explotación por diez años de un procedimiento, conocido en el extranjero pero no practicado en nuestro país. El solicitante figura como residente en Santiago de Compostela, en la calle Santo Domingo 2. La memoria está presentada y firmada en Madrid, el 22/07/1949, se concedió al siguiente día, el 23/07/1949, siendo la fecha de su publicación el 01/10/1949.

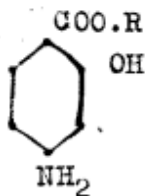
producto cristalino obtenido se trata con acetato sódico y es recrystalizado después con acetona en solución acuosa, de manera que, finalmente, obtenemos el ácido 4-amino-salicílico o ácido para-amino-salicílico.

Enrique Bassas Grau

El médico Enrique Bassas Grau también mostró su interés en el tratamiento de la tuberculosis; con fecha 23 de abril de 1951 entregó, en registro, la documentación precisa para solicitar una patente de invención por un “Procedimiento para la obtención y preparación de derivados del ácido para-aminosalicílico y sus asociaciones con derivados de la tiosemicarbazona”⁴²³.

Ya el danés Jörgen Erik Lehmann (1898-1989) había notificado, en 1944, que el ácido para-amino-salicílico (P.A.S.) poseía una gran actividad bacteriostática frente al bacilo tuberculoso. Sin embargo, a pesar de su indudable eficacia terapéutica en la tuberculosis, presenta ciertos inconvenientes, como su labilidad frente a la oxidación con pérdida de su actividad, el incremento de resistencias, su rápida absorción y eliminación obligan al uso de dosis altas y reiteradas, frecuentes intolerancias, así como su elevado coste.

Por todo esto, el solicitante expone este nuevo procedimiento, con la idea de obtener derivados del ácido para-amino-salicílico que presenten mayor actividad bacteriostática *in vitro* e *in vivo*, niveles terapéuticos más sostenidos, mejor tolerancia y proporcionalmente más baratos. Los compuestos estudiados responden a la fórmula siguiente:



donde R puede ser:

- Aminas alifáticas primarias, secundarias o terciarias, tales como: CH_3NH_2 (metil-amina), $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (dimetil-amina), $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ (trimetil-amina), $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{-NH}$ (dietil-amina) o $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_3\text{N}$ (trielil-amina).
- Etanoaminas primarias, secundarias o terciarias, tales como: $\text{CH}_2\text{CH-CH}_2\text{NH}_2$ (etanol-amina), $(\text{CH}_2\text{-OH-CH}_2)\text{-NH}$ (dietanol amina), $(\text{CH}_2\text{-OH-CH}_2)_3\text{N}$ (tietanol-amina), etc.
- Etanol alcohol aminas: $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (etanol-dietil-amina), $(\text{CH}_3)_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (etanol-dimetil-amina).
- Bases de amonio cuaternarias: $(\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_4)^+$ (tetraetil-amonio), $(\text{N}(\text{CH}_3)_4)^+$ (tetrametil-aminio).
- Diaminas alifáticas: $\text{H}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$

⁴²³ AHOEPM, patente de invención 197.538, solicitada a favor de Enrique Bassas Grau, con domicilio en el Paseo de Gracia 12, en Barcelona. La memoria consta de doce hojas numeradas y escritas a máquina, solo por el anverso. La documentación se entregó el 23/04/1951, la patente se concedió al día siguiente, 24/04/1951, y fue publicada el 1/06/1951.

- f. Aminas aromáticas: $C_6H_5-NH_2$ (fenilamina), $C_{10}H_7-NH_2$ (alfa- y beta-naftil-amina).
- g. Aminas heterocíclicas: piperidina, piperacina, $HN=(CH_2-CH_2)=O$ (morfolina)
- h. Aminas heterocíclicas substituidas: metil-piperidina, etil-morfoilina, etanol-morfolina o fenil-morfolina.

De los estudios comparativos de estos preparados frente al ácido para-amino-salicílico, el autor deduce que superan al P.A.S. en lo siguiente:

- Mayor actividad bacteriostática, tanto *in vitro* como *in vivo*; esto lo atribuye el autor a que el radical amina de estos derivados se conjuga con los componentes lipídicos de la cubierta bacilar y produce un fenómeno de 'solvatación', en virtud del cual la cubierta cérea del bacilo de Koch se hace permeable y se facilita la actuación terapéutica del radical para-amino-salicílico.

- Niveles terapéuticos más sostenidos: al tener estos derivados mayor peso molecular, se absorben y eliminan más lentamente, lo que permite conseguir los mismos resultados terapéuticos con la mitad de dosis.

- Mejor tolerancia: al tener que utilizar dosis menores, las intolerancias presentadas tras la administración del P.A.S. sódico (mareos, vómitos, diarreas, cefaleas), que aunque de poca importancia son bastante frecuentes, son debidas a las altas dosis administradas.

- Mayor economía: también derivada de la menor dosis necesaria de los derivados P.A.S.-aminas, ya que al necesitarse la mitad de dosis, el coste del tratamiento se verá reducido.

Por otro lado, el autor explica que la invención es compatible con la asociación de estos derivados P.A.S.-aminas con otros agentes terapéuticos de gran utilidad en el tratamiento de la tuberculosis, tales como: la tiosemicarbazona del para-acetil-amino-benzaldehído o la tiosemicarbazona del para-amino salicil-aldehído, la tiocarbazona del ácido benzaldehído-4,carboxílico y sus compuestos con dietanol amina y etanol morfolinas; pudiendo prepararse medicamentos con la combinación y asociaciones moleculares entre los derivados del ácido para-amino-salicílico con todos los compuestos mencionados; preparados de considerable interés en la terapia antituberculosa.

Laboratorio E. Boizot S.A.

Con fecha 16 de noviembre de 1955, los representantes del *Laboratorio Boizot, S.A.* presentaron solicitud de patente para un invento propio: "Un procedimiento perfeccionado para la obtención del para-aminosalicilato de isonicotilhidracida"⁴²⁴.

Con el objeto de rentabilizar el método y ahorrar reactivos, se presenta este procedimiento, que consiste en hacer reaccionar el ácido para-amino-salicílico y la hidrazida del ácido isonicotínico en cantidades equimoleculares, en un medio disolvente

⁴²⁴ AHOEPM, patente de invención 225.050, a favor de la firma *Laboratorio E. Boizot S.A.*, con domicilio en Madrid, en la calle Luis Cabrera 47. Su procedimiento se encuentra redactado en una memoria de tres páginas, escritas a máquina por un solo lado. La documentación requerida para su solicitud fue presentada, en Madrid, a 16/11/1955, la patente se concedió el 02/12/1955 y se hizo pública el 16/01/1956.

hidroalcohólico y en caliente, calentando a reflujo para evitar pérdidas del disolvente; posteriormente se procede a cristalizar en dos pasos, con recuperación del disolvente.

La primera cristalización se realiza a temperatura ambiente, a continuación se centrifuga para recuperar el exceso de líquido; este líquido recuperado se vuelve a someter a otra segunda cristalización, seguida de una nueva centrifugación, tras la cual, se separa y recoge la fase líquida para recuperar el disolvente; y se consigue una optimización en la producción de la sustancia sólida precipitada en ambas cristalizaciones, que no es otra que para-amino-salicilato de isonicotil-hidracida.

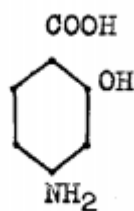
4.3.f.d. Hidrazidas

4.3.f.d.i. Hidrazidas: hidrazida del ácido para-aminosalicílico (P.A.S.)

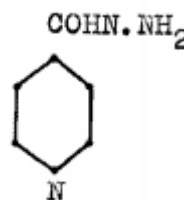
Laboratorio Daniel Mangrané S.A.

Con fecha 29 de noviembre de 1952 se entregó, en el Registro de la Propiedad Industrial, la documentación requerida para solicitar una patente de invención por un “Procedimiento para la obtención de la hidrazida del ácido para-aminosalicílico”⁴²⁵. La patente se solicita a favor de la empresa *Laboratorios Daniel Mangrané S.A.*

El ácido para-amino-salicílico y la hidrazida del ácido isonicotínico son dos compuestos bien conocidos por su actividad tuberculostática, que han aportado un esperanzador pronóstico a los pacientes enfermos de tuberculosis en todas sus formas. La configuración química de ambos compuestos es bastante similar estructuralmente:



Configuración química del ácido
para-amino-salicílico

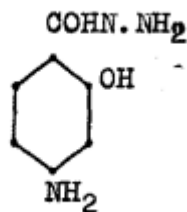


Configuración química de la hidrazida
del ácido isonicotínico

La hidrazida del ácido isonicotínico, administrada para su tratamiento a los pacientes tuberculosos, se escinde dentro del organismo, por la parte de la molécula de la función hidrazídica, eliminándose por la orina el ácido isonicotínico, el cual está desprovisto de actividad tuberculostática. Teniendo esto en cuenta, si se obtuviera la hidrazida del ácido para-aminosalicílico y esta molécula también se escindiera dentro del organismo por la función hidrazídica, se eliminaría por orina el ácido para-aminosalicílico, y éste si posee una potente actividad tuberculostática.

⁴²⁵ AHOEPM, patente de invención 206.645, solicitada a favor de la sociedad española *Daniel Mangrané S.A.*, con domicilio social en la calle Wad-Ras 117-119 de Barcelona. El procedimiento presentado se describe en una memoria de seis hojas, numeradas y escritas solo por el anverso, está firmada en Barcelona, a 20/11/1952, la patente se concedió el 15/12/1952 y se hizo pública con fecha 16/01/1953.

El procedimiento presentado por estos investigadores propone conseguir esta hidrazida del ácido para-amino-salicílico, cuya fórmula sería:



Configuración química de la hidrazida del ácido para-amino-salicílico.

Para ello añaden, a una solución acuosa al 40% de hidrato de hidracina, éster etílico del ácido para-amino-salicílico, en la proporción de 1 a 3 moles, respectivamente, agitando y calentando la mezcla al baño María hasta ebullición, con lo que se consigue la disolución completa del hidrato de hidracina; seguidamente se evapora al vacío y a baja temperatura hasta sequedad, se recoge este producto sólido y se recristaliza varias veces en alcohol etílico caliente para, finalmente, conseguir la hidrazida del ácido para-aminosalicílico.

El planteamiento que se habían propuesto los químicos del *Laboratorio Daniel Mangrané* era la conveniencia de obtener este compuesto, la hidrazida del ácido para-amino-salicílico, como paso previo imprescindible para investigar si este producto reforzaba la actividad del ácido para-amino-salicílico y si este refuerzo representaba una actividad superior a la mostrada por la hidrazida del ácido isonicotínico o isoniazida frente al bacilo tuberculoso tanto *in vitro* como *in vivo*. Investigación no reportada y que queda fuera del objeto de la patente.

4.3.f.d.ii. Hidrazidas: hidrazidas de los ácidos piridin-carboxílicos

Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada [LEFA]: Manuel González Jáuregui

En los primeros meses del año 1952, Manuel González Jáuregui presentó la documentación pertinente para reivindicar, con una patente de introducción, un "Procedimiento para la obtención de hidrazidas derivadas de los ácidos piridín-carboxílicos"⁴²⁶, basado en los trabajos de Hans Meyer y Josef Mally⁴²⁷.

El procedimiento, no aplicado en España hasta ese momento, consistía en calentar el éster del ácido piridín-carboxílico correspondiente con hidrato de hidracina, hasta que obtener un líquido homogéneo portador de las hidrazidas de los ácidos piridínicos utilizados, compuestos de gran interés en terapéutica.

⁴²⁶ AHOEPM, patente de introducción, 202.244, por diez años, para España y sus posesiones, cuyo registro se solicita a favor de Manuel González Jáuregui, de nacionalidad española y residente en la calle Quintiliano 4, en Madrid. La memoria descriptiva consta de noventa y cinco renglones, distribuidos en cuatro hojas, escritos a máquina por una sola cara. La documentación se entregó, en Madrid, el 29/02/1952. La patente se concedió el 05/03/1952 y se publicó con fecha 01/04/1952.

⁴²⁷ Manuel Jáuregui cita en el expediente la referencia bibliográfica: "publicados en la revista científica alemana Monatshefte für Chemie, 33, 393-414", sin duda en alusión al trabajo de MEYER, Hans; MALLY, Josef. "Über Hydrazinderivate der Pyridincarbonsäuren". *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften*, 33(4): 393-414. Wien, 1912.

El autor desarrolla tres ejemplos aclaratorios: en el primero utiliza cantidades equimoleculares de picolinato de etilo y de hidrato de hidracina; en el segundo hace reaccionar, con el hidrato de hidracina, el éster etílico del ácido isonicotínico; y en el tercer caso, operando de la misma forma, mezcla el éster etílico del ácido 2,6-dicloro-piridin-carbónico con el hidrato de hidracina, en medio alcohólico⁴²⁸. El producto resultante de la reacción entre el éster del ácido piridín-carboxílico con el hidrato de hidracina, en solución, se cristaliza para obtener el producto sólido.

Laboratorio Daniel Mangrané S.A.

Con fecha 7 de marzo de 1952, queda noticia de la entrada en registro de una solicitud para la concesión de una patente de invención sobre un “Procedimiento para la obtención de la hidrazida del ácido piridín-4-carboxílico”⁴²⁹, a favor de la sociedad *Daniel Mangrané S.A.*

Comienza la memoria con una introducción en la que se hace referencia a los métodos, hasta entonces conocidos, de obtención de esta hidrazida⁴³⁰, métodos que, a juicio de los autores, resultan poco industrializables, presentando ellos, como alternativa, un método de su invención.

El nuevo procedimiento consistía en oxidar 4-alquil-piridinas con bióxido de manganeso y tratar el ácido obtenido con cloruro de tionilo; el producto resultante se pone a reaccionar con hidracina, en el seno de benceno anhidro.

Exponen en la memoria un ejemplo en el que, como primer paso, obtienen el ácido piridín-4-carboxílico, a partir de gamma-picolina, la cual se mezcla con sulfúrico en caliente y se oxida por adición de bióxido de manganeso bajo agitación continua, manteniendo determinadas condiciones de temperatura y tiempo, pasado el cual, se diluye con agua, se alcaliniza con carbonato sódico, se filtra y, por precipitación, con ácido clorhídrico, se obtiene el ácido piridín-4-carboxílico; el cual se mezcla con cloruro de tionilo, se hierve durante 4 horas y se destila el exceso de cloruro de tionilo; el producto resultante se diluye con benceno anhidro y se añade hidracina, al cabo de seis horas hirviendo a reflujo, se destila al vacío hasta sequedad, purificándose la hidrazida obtenida por recristalización en alcohol.

⁴²⁸ El propio autor señala que el número de ejemplos podría ampliarse substituyendo los ésteres etílicos indicados por otros ésteres de los mismos ácidos o, también, si en lugar de estos ésteres piridínicos carboxílicos se utilizaran ésteres de otros ácidos del grupo de la piridina o, incluso, si se utilizaran otros ácidos piridín-carbónicos resultantes de la substitución de los hidrógenos por halógenos o radicales orgánicos, con lo que se obtendrían multitud de derivados diferentes. Y admite, como variación de la forma de operar, el uso de distintos disolventes.

⁴²⁹ AHOEPM, patente de invención 202.450, a favor de la entidad *Daniel Mangrané S.A.*, con domicilio social en Barcelona, calle Wad-Ras 117-119. El procedimiento se reivindica a través de una memoria redactada en tres hojas numeradas y escritas por una sola cara, está firmada en Barcelona, a 07/03/1952; la patente se concedió en el mes de mayo, el día 28/05/1952; se publicó la concesión el 01/07/1952.

⁴³⁰ Para la obtención de la hidrazida del ácido piridín-4-carboxílico se partía del ácido piridín-4-carboxílico, el cual se obtenía por la oxidación de la gamma-picolina con permanganato potásico y su posterior transformación en su éster metílico o etílico, el cual se pone a reaccionar con el hidrato de hidracina o con la hidracina para originar la hidrazida del ácido correspondiente.

000

La misma entidad, y en la misma fecha, presenta otra solicitud para proteger, por medio de una patente, otro método, relacionado con el anterior, sobre un “Procedimiento para la obtención del ácido piridín-4-carboxílico”⁴³¹.

Como ya hemos indicado líneas arriba, el ácido piridín-4-carboxílico se venía fabricando a partir de gamma-picolina por oxidación con permanganato potásico, materias primas escasas y caras, lo que influye negativamente en su proceso de producción.

El procedimiento alternativo que plantean los autores utiliza materias primas abundantes y asequibles; consiste en hacer actuar sobre piridina, anhídrido acético y polvo de cinc, al producto resultante se le somete a oxidación con bióxido de manganeso, en presencia de ácido sulfúrico diluido; como resultado se obtiene un producto que, una vez diluido con agua, alcalinizado con carbonato sódico, filtrado y precipitado con ácido clorhídrico, proporciona el ácido piridín-4-carboxílico, el cual se filtra, escurre y seca.

Este ácido puede transformarse en sus ésteres (metílico, etílico, etc.), en su cloruro de ácido, en su amida o en su hidrazida, por métodos conocidos, permitiendo la obtención de sustancias de aplicación terapéutica.

Unión Químico Farmacéutica S.A.E.

Los responsables de la entidad *Unión Químico Farmacéutica S.A.E.* presentaron, con fecha 15 de marzo de 1952, la documentación reglamentaria para solicitar una patente de introducción sobre “Un procedimiento para la obtención de la hidrazida del ácido 4-piridincarboxílico”⁴³².

El procedimiento presentado, describe los pasos desarrollados en el proceso de obtención de la hidrazida citada: el primero de ellos comprende la preparación del ácido 4-piridin-carboxílico, este puede obtenerse por dos rutas: por oxidación de las picolinas⁴³³ o por oxidación de la 4-acetil-piridina⁴³⁴. A partir de estos ácidos piridin-

⁴³¹ AHOEPM, patente de invención 202.451, a favor de la sociedad *Daniel Mangrané S.A.* La memoria consta de tres hojas, numeradas y escritas por una sola cara, está firmada, concedida y publicada en las mismas fechas que la patente anterior (AHOEPM, patente 202.450).

⁴³² AHOEPM, patente de introducción 202.505, solicitada a favor de la razón social *Unión Químico Farmacéutica S.A.E.*, con domicilio en Barcelona, Avenida del marqués de Argentera 21. El procedimiento va descrito en una memoria de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara; se entregó, en Madrid, a 15/03/1952, la patente se otorgó el 26/06/1952 y se publicó el 16/08/1952.

⁴³³ Por oxidación de las picolinas: somete a las bases pirídicas a un método de destilación fraccionada en una columna de anillos de Fenske, recogiendo la fracción de estas bases, que hierve entre 140º-150º C, y se somete a una oxidación con permanganato potásico, con lo que obtenemos los ácidos piridin-carboxílicos, que se precipitan con ácido clorhídrico.

⁴³⁴ Por oxidación de la 4-acetil-piridina: tratamiento de la piridina con cloruro de acetilo en presencia de catalizadores (sales de cinc y aluminio), usando ácido acético glacial como solvente; el producto resultante se alcaliniza y arrastra con vapor de agua, la acetilpiridina se destila después al vacío. Se sigue de una oxidación con permanganato para obtener los ácidos piridin-carboxílicos que, tras alcalinización, se precipitan con ácido clorhídrico.

carboxílicos se podría obtener la hidrazida por tratamiento del mismo ácido, directamente con hidracina base, pero también se puede llegar a la obtención de la hidrazida del ácido 4-piridin-carboxílico a partir del cloruro del ácido, de la amida o de su éster.

El segundo paso sería la transformación de este ácido piridin-carboxílico en su éster, amida o cloruro por métodos químicos disponibles. Explica como ejemplo la obtención del éster del ácido piridin-carboxílico, para la cual se mezclan estos ácidos con alcohol etílico absoluto y ácido sulfúrico, hirviendo a reflujo durante seis horas, transcurridas las cuales se hace una extracción con éter del líquido alcalinizado y se aíslan los ésteres correspondientes.

El tercer paso sería la obtención de la hidrazida del ácido 4-piridin-carboxílico; este camino puede realizarse a partir del ácido 4-piridin-carboxílico (o de su cloruro, o de su éster o de su amida), por tratamiento con hidracina base anhidra, dando lugar a un producto que, filtrado y cristalizado, proporciona finalmente la hidracida del ácido 4-piridin-carboxílico.

6.d.iii. Hidrazidas: isoniazida o isonicotinil hidrazida y derivados

Laboratorios del Dr. Esteve S.A.

Los representantes del *Laboratorio del Dr. Esteve* depositaron, en el Registro de la Propiedad Industrial, con fecha 13 de septiembre de 1954, la documentación requerida para la solicitud de una patente que protegiera un método de su propia invención sobre un “Procedimiento para obtener derivados de la Isonicotinil-hidrazida con acción tuberculostática”⁴³⁵.

Se presenta un procedimiento para obtener derivados formados por la condensación entre la isonicotinil hidracida, de reconocida actividad bacteriostática frente al bacilo de la tuberculosis, con el formaldehído sulfoxilato sódico, producto de alto poder reductor, con el fin de conseguir una sustancia con mejores perspectivas en el tratamiento de la tuberculosis, modificando favorablemente el problema de las resistencias a los antibacterianos, al proporcionar al organismo una mayor capacidad de defensa frente a los gérmenes productores de infecciones y, particularmente, frente al bacilo de Koch.

Para obtener el condensado objeto de la patente disuelven, en un matraz, isonicotinil hidrazida en agua destilada, hervida y desoxigenada, añaden formaldehído sulfoxilato sódico y se mantiene el matraz en baño María, a 60º-65º C, bajo agitación por corriente de nitrógeno a borbotones; al cabo de dos horas se enfría, sin interrumpir el paso de nitrógeno, hasta 4º-8º C; en ese momento se vierte, poco a poco, sobre una mezcla de alcohol absoluto y acetona anhidra, en la proporción 1:2; se obtiene un precipitado que se escurre sobre un embudo Büchner con vacío, se lava con acetona fría y, finalmente, se deseca al vacío, todo ello bajo atmósfera de nitrógeno.

⁴³⁵ AHOEPM, patente de invención 217.481, solicitada a favor de la sociedad española *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, domiciliada en Barcelona, Avenida de la Virgen de Monserrat 209. La memoria de este procedimiento se presentó con fecha 13/09/1954, consta de cuatro hojas numeradas, escritas a máquina solo por el anverso, firmada en Barcelona. La patente se concedió el 30/09/1954 y publicó el 16/11/1954.

Laboratorio E. Boizot S.A.

Con fecha 16 de noviembre de 1955, los representantes del *Laboratorio Boizot S.A.*, presentaron solicitud de patente para un invento propio por “Un procedimiento perfeccionado para la obtención del para-aminosalicilato de isonicotilhidracida”.

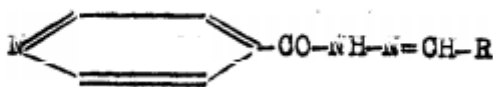
Con el objeto de rentabilizar el método y ahorrar reactivos, se presenta este procedimiento que consiste en hacer reaccionar el ácido para-amino-salicílico y la hidrazida del ácido isonicotínico en cantidades equimoleculares, en un medio disolvente hidroalcohólico y en caliente, calentando a reflujo para evitar pérdidas del disolvente; posteriormente se procede a cristalizar en dos pasos, con recuperación del disolvente y obtención final de para-amino-salicilato de isonicotilhidracida.

Este procedimiento queda ya descrito en el apartado que dedicamos a los derivados del ácido para-amino-salicílico (P.A.S.)⁴³⁶, pero que, por ser un método en el que toman parte en la reacción tanto el ácido para-amino-salicílico como la hidrazida del ácido isonicotínico, en cantidades equimoleculares, también citamos en este apartado donde agrupamos a los derivados de la isoniazida (isonicotinil-hidrazida).

Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. [IBYS]

El 30 de noviembre de 1955, los investigadores del *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS)* presentaron al registro una solicitud para proteger un “Procedimiento para preparar nuevas sustancias antituberculosas”⁴³⁷, de invención propia.

Se trata de compuestos obtenidos haciendo reaccionar la hidrazida del ácido isonicotínico con determinados oxo-derivados, en un disolvente adecuado y mediante aplicación de calor hasta que se complete la reacción; una vez alcanzado este punto, se procede a enfriar la solución para que precipite el compuesto resultante, en forma cristalina, compuesto que se separa a continuación por simple filtración. Los compuestos obtenidos obedecen a la fórmula general:



siendo R un núcleo aromático, que puede estar sustituido en uno o varios de sus átomos de carbono. En aquellos casos en que los derivados obtenidos presenten un grupo carboxilo libre, pueden formarse sales alcalinas hidrosolubles.

Según los autores, estas sustancias poseen una acción tuberculostática, tanto *in vitro* como *in vivo*, semejante a la presentada por la hidrazida del ácido isonicotínico, presentando la ventaja de su menor toxicidad, a la vez que la resistencia del bacilo de

⁴³⁶ Cf *supra* patente 225.050

⁴³⁷ AHOEPM, patente de invención 225.317, solicitada por la firma española *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. [IBYS]*, domiciliada en Madrid, calle de Bravo Murillo 53. La memoria presentada está redactada en cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; está firmada en Madrid, a 30/11/1955, se concedió el 02/12/1955 y fue publicada el 16/01/1956.

Koch frente a estos compuestos no se manifiesta con la rapidez con que lo hace frente a la isoniazida, asegurando sus inventores que los compuestos presentados permanecen activos aún cuando los gérmenes ya sean resistentes a la isoniazida.

Finaliza el expediente con la expresión de dos ejemplos ilustrativos del procedimiento⁴³⁸.

4.3.g. Otros antibióticos antituberculosos: ‘Machrolysin’

Fidel González-Bárcena Fonsdeviela

Fidel González-Bárcena Fonsdeviela, del que previamente habíamos comentado su interés en la búsqueda de compuestos con actividad antibiótica para el tratamiento de la tosferina o coqueluche⁴³⁹, presenta, en el mes de agosto de 1955, ante el registro, una nueva solicitud para proteger otro método propio, esta vez sobre un “Procedimiento para la producción de una nueva droga antibiótica, con amplio espectro bacteriano y de acción específica sobre *Mycobacterium tuberculosis*”⁴⁴⁰.

En aquel año 1955 se abrían prometedores horizontes en el tratamiento de la tuberculosis gracias a la ‘moderna’ terapéutica antibiótica a base de estreptomicina, el ácido para-amino-salicílico y la hidrazida del ácido isonicotínico y sus derivados, a pesar de los problemas de resistencias y efectos secundarios.

Según el autor, uno de los mecanismos de presentación de resistencias se explica porque cuando el *Mycobacterium tuberculosis* es atacado por la acción de estas drogas, libera albuminas bacilares, que se reagrupan y adoptan cubiertas resistentes insensibles a la acción letal de los medicamentos antituberculosos hasta entonces empleados, de modo que si se encontrara un compuesto que fuera bactericida frente al bacilo de Koch y al mismo tiempo capaz de destruir estas albuminas bacilares, se conseguiría reducir el problema de las resistencias y sería más eficaz en el tratamiento de la tuberculosis.

González-Bárcena estaba convencido de que había conseguido una droga con tales propiedades, se trataba de una sustancia obtenida a partir de las semillas del *Raphnus sativus* L., una planta de la familia de las Crucíferas, cuya estructura química molecular no le era conocida, y a la que denominó ‘Machrolysin’.

⁴³⁸ Ejemplo 1: disuelven 2,0 g de hidrazida del ácido isonicotínico en 25 ml de alcohol etílico al 96%; sobre esta solución se mantiene, a reflujo, durante 20 minutos, una solución de 1,7 g. de p-amino-benzaldehído en 15 ml del mismo disolvente. Posteriormente se enfría para que la mezcla cristalice, el compuesto resultante se filtra y lava con alcohol frío, obteniéndose 2,8 g de 1-(p-amino-fenil-metiliden)-2-isonicotinoil-hidrazina.

Ejemplo 2: siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, y utilizando p-succinil-amino-benzaldehído como oxo-derivado, obtenemos 1-(p-succinil-amino-fenil-metiliden)-2-isonicotinoil-hidrazina, disolviendo 2,0 g de este producto en 11,75 ml de solución de sosa caústica al 2% y añadiendo un volumen igual de alcohol etílico, con posterior enfriamiento con hielo, obtenemos por filtración la sal sódica precipitada.

⁴³⁹ Cf. *supra* patente 186.866 y patente 191.812.

⁴⁴⁰ AHOEPM, patente de invención 223.450, a favor de Fidel González-Bárcena Fonsdeviela, con residencia en Madrid, calle Virgen del Portillo 59. La memoria presentada está formada por ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, está firmada en Madrid, a 10/08/1955, la patente se concedió el 28/09/1955 y se publicó el 16/11/1955.

Para su obtención tomaba las semillas lavadas y molturadas, las añadía agua y sometía a ebullición durante 1-2 horas; después de enfriar, filtraba y la solución acuosa obtenida la llevaba a pH 6 y, posteriormente, la evaporaba y desecaba hasta obtener un producto sólido, el 'Machrolysin'. Si la masa de semillas, después de filtrada, se sometía a una extracción con alcohol de 98º, durante 24 horas, aumentaba considerablemente el rendimiento obtenido en la producción de 'Machrolysin'.

Tras comprobaciones *in vitro* e *in vivo* con animales de experimentación y voluntarios humanos tuberculosos, concluyeron que esta substancia, así obtenida, presentaba una clara acción bactericida frente al *Mycobacterium tuberculosis*, contando con capacidad para destruir las albuminas bacilares; el producto no era tóxico a niveles terapéuticos y no había evidencia de la presencia de resistencias ni de efectos secundarios, quedando acreditado, en opinión del autor, que este nuevo antibiótico poseía una clara y definida acción antituberculosa, superior a la de otras drogas hasta el momento descubiertas, atribuyendo esta superioridad a la capacidad que presentaba de destruir las albuminas bacilares.

Las patentes españolas de otros antibióticos: tablas

Además de las sulfamidas y penicilinas, que hemos revisado en capítulos precedentes, durante el periodo en estudio hemos recogido 44 solicitudes de patentes, presentadas por entidades o laboratorios españoles, que están relacionadas con otros antibióticos; presentamos, a continuación, una tabla con estos expedientes, siguiendo un orden creciente del número otorgado en registro.

Otros antibióticos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Abelló Pascual, Juan	Madrid	168.922	Procedimiento para extraer del estómago de los rumiantes un principio activo en el tratamiento del reumatismo y de las infecciones crónicas en general	Invención
Alonso Misol y Martínez, Félix	Madrid	186.222	Procedimiento de obtención de un antibiótico de propiedades microbicidas universales	Invención
González Bárcena y Fonsdeviela, Fidel	Madrid	186.866	Un procedimiento para la producción de un antibiótico para el grupo de los hemófilos selectivos de 'Haemophilus pertusis' y cuyo antibiótico se designa con el nombre de helcidina	Invención
Bellot Rodríguez, Francisco	Santiago de Compostela	189.189	Un procedimiento químico de fabricación del ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico, vulgarmente denominado ácido para-amino-salicílico	Introducción
Alonso Misol y Martínez, Félix	Madrid	189.259	Mejoras introducidas en el objeto de la patente 186.222 por un procedimiento de obtención de un antibiótico de propiedades microbicidas universales	Certificado de adición
González-Bárcena Fonsdevila, Fidel	Madrid	191.812	Un procedimiento para la producción de un principio de acción lítica sobre el 'Haemophilus pertusis' y de acción terapéutica para el tratamiento de la	Invención

			tosferina	
Puig Verges, Ramón	Barcelona	194.034	Un método para la obtención de un antibiótico	Invencción
<i>Instituto Llorente</i>	Madrid	194.277	Un procedimiento de potenciación del cloranfenicol	Invencción
Bassas Grau, Enrique	Barcelona	197.538	Un procedimiento de obtención y preparación de derivados del ácido para-amino-salicílico y sus asociaciones con derivados de la tio-semi-carbazona	Invencción
Serra Aguiló, Andrés	Barcelona	200.563	Nuevo procedimiento para la obtención de ácido orto-fosfórico químicamente puro	Invencción
González Jáuregui, Manuel	Madrid	202.244	Un procedimiento para la obtención de hidrazida derivada de los ácidos piridín-4-carboxílico	Invencción
<i>Daniel Mangrané S.A.</i>	Barcelona	202.450	Procedimiento para la obtención de hidrazida del ácido piridín-4-carboxílico	Invencción
<i>Daniel Mangrané S.A.</i>	Barcelona	202.451	Procedimiento para la obtención del ácido piridín-4-carboxílico	Invencción
<i>Unión Química del Norte de España S.A.</i>	Barcelona	202.505	Un procedimiento para la obtención de la hidrazida del ácido 4-piridin-carboxílico	Introducción
Megías, Jacinto	Madrid	204.059	Un procedimiento para la solubilización del cloranfenicol	Invencción
<i>Daniel Mangrané S.A.</i>	Barcelona	206.645	Procedimiento para la obtención de la hidracina del ácido para-amino-salicílico	Invencción
<i>Instituto Farmacológico Experimental</i>	Barcelona	216.190	Un procedimiento para la obtención de azometinas	Introducción
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	Madrid	216.723	Procedimiento para la producción de antibióticos por microorganismos desarrollados en un nuevo medio de cultivo	Invencción
<i>Instituto de Higiene Pecuaria S.A.</i>	Madrid	216.961	Un procedimiento para obtener un antibiótico en tejidos glandulares vivos	Invencción
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	Barcelona	217.481	Procedimiento para obtener derivados de la iso-nicotinil-hidracida con acción tuberculostática	Invencción
Montserrat Queralt, Juan	Barcelona	218.406	Un nuevo procedimiento de preparación de antibióticos de síntesis química y aplicación general en fitopatologías	Invencción
<i>Antibióticos S.A.</i>	Madrid	218.621	Un procedimiento de obtención directa de tetraciclinas por fermentación	Invencción
Bofill Auge, José Antonio; Espinos Taya, José María	Barcelona	220.855	Un procedimiento para la obtención de semicarbazonas	Introducción
González-Bárcena Fonsdevila, Fidel	Madrid	223.450	Un procedimiento para la preparación de una nueva droga antibiótica, con amplio espectro bacteriano y de acción específica sobre el 'Mycobacterium tuberculosis'	Invencción
Bofill Auge, José Antonio;	Barcelona	223.800	Un procedimiento para la obtención de derivados de la 1-amino-hidantoina	Invencción

Espinos Taya, José María				
Boizot S.A.	Madrid	225.050	Un procedimiento perfeccionado para la obtención de para-amino-salicilato de iso-nicotil-hidracina	Invencción
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia</i>	Madrid	225.317	Procedimiento para preparar nuevas sustancias antituberculosas	Invencción
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	Madrid	235.285	Procedimiento de obtención de antibióticos	Invencción
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	Madrid	235.286	Procedimiento de obtención de sales de antibióticos	Invencción
Alonso Samaniego, Miguel Ángel	Madrid	235.868	Un procedimiento de obtención de sales de estreptomina y dihidro-estreptomina de ácidos con acción vitamínica (ácidos ascórbicos, fólicos, nicotínico, para-amino-benzoico y pantoténico)	Introducción
Robert Mestre, José	Barcelona	238.012	Nuevo procedimiento para la fabricación de sales puras del ácido pantoténico para uso inyectable	Invencción
Robert Mestre, José	Barcelona	238.846	Mejoras en el objeto de la patente principal 238.012: Nuevo procedimiento para la fabricación de sales puras del ácido pantoténico para uso inyectable	Certificado de adición
Robert Mestre, José	Barcelona	239.873	Nuevo procedimiento para la fabricación de sales cálcicas complejas de estreptomina y de dihidro-estreptomina	Invencción
Durán Martí, Juan	Barcelona	239.914	Procedimiento para la fabricación de nuevas sales de estreptomina y de dihidro-estreptomina	Introducción
<i>Hismar S.L.</i> [Laboratorio Gayoso]	Madrid	240.840	Procedimiento para preparar el m-iso-nicotinil-hidrazona-benzal-dihidro-sulfonato de dihidro-estreptomina, sólido y en solución, a una concentración determinada en condiciones de esterilidad	Invencción
<i>Clorofilas Españolas S.A.</i>	Madrid	241.145	Un procedimiento para preparar compuestos de mononitrofunano	Introducción
<i>Clorofilas Españolas S.A.</i>	Madrid	241.146	Un procedimiento de preparar 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona	Introducción
Franquesa Felú, Joaquín María	Barcelona	244.948	Un procedimiento para la obtención por síntesis del cloranfenicol	Invencción
Folch Vidal, Conrado	Barcelona	244.960	Nuevo procedimiento de obtención de sales de estreptomina y dihidro-estreptomina de ácido pantoténico u otros	Invencción
Abelló Pascual, Juan	Madrid	245.170	Perfeccionamientos en la obtención de antibióticos de auro-tiosulfato sódico de alta estabilidad	Invencción
<i>Hosbon S.A.</i>	Barcelona	245.358	Procedimiento de obtención, en estado de gran pureza, de sales de ácidos	Invencción

			vitamínicos de antibióticos básicos de la 'especie' <i>Streptomyces</i>	
Robert Mestre, José	Barcelona	245.808	Un procedimiento para la obtención de una nueva sal compleja de estreptomicina	Invencción
Coderch Claramunt, Luis	Barcelona	248.310	Un procedimiento de obtención de derivados nitrados de furano	Invencción
<i>Antibióticos S.A.</i>	Madrid	250.123	Nuevo procedimiento de obtención de pantotenacos de estreptomicina y dihidro-estreptomicina	Invencción

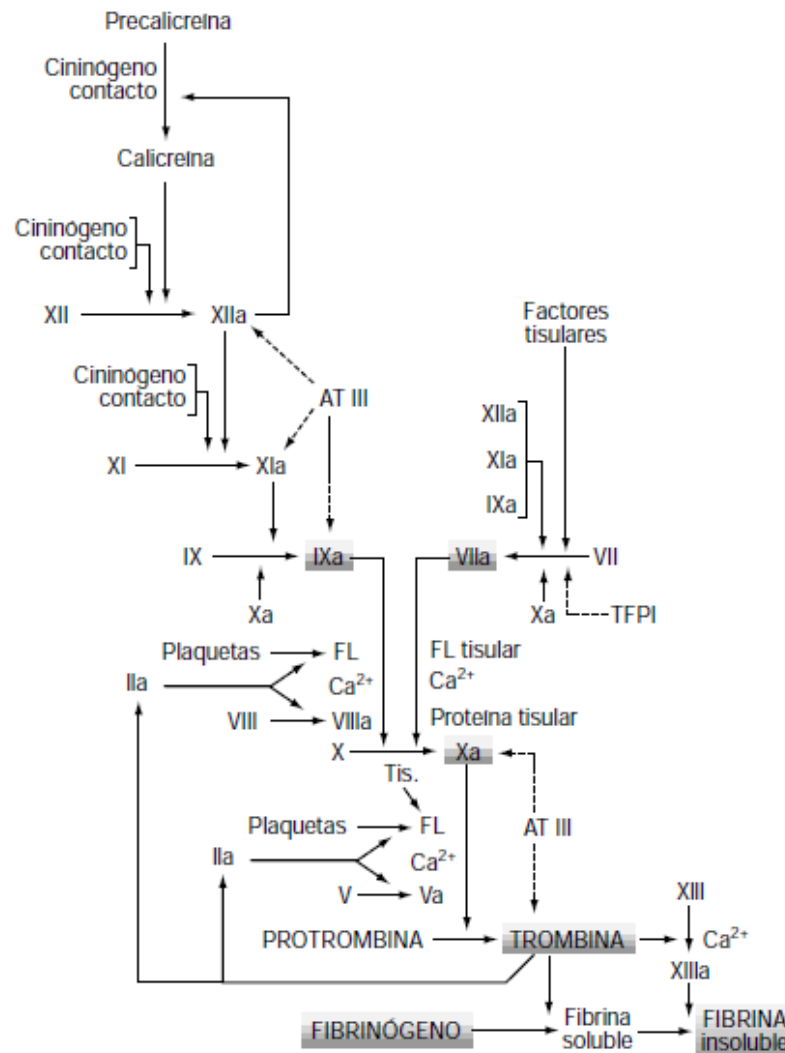
Otros antibióticos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Abelló Pascual, Juan	168.922	12/02/1945	13/02/1945	16/03/1945
Alonso Misol y Martínez, Félix	186.222	09/12/1948	29/12/1948	16/02/1949
González Bárcena y Fonsdevila, Fidel	186.866	02/02/1949	05/05/1949	16/06/1949
Bellot Rodríguez, Francisco	189.189	22/07/1949	23/07/1949	01/10/1949
Alonso Misol y Martínez, Félix	189.259	29/07/1949	30/07/1949	01/10/1949
González-Bárcena Fonsdevila, Fidel	191.812	23/02/1950	24/02/1950	01/04/1950
Puig Verges, Ramón	194.034	24/07/1950	03/08/1951	01/10/1951
<i>Instituto Llorente</i>	194.277	17/08/1950	21/08/1951	01/10/1951
Bassas Grau, Enrique	197.538	23/04/1951	24/04/1951	01/06/1951
Serra Aguiló, Andrés	200.563	22/11/1951	14/12/1951	16/01/1952
González Jáuregui, Manuel	202.244	29/02/1952	05/03/1952	01/04/1952
Daniel Mangrané S.A.	202.450	07/03/1952	28/05/1952	01/07/1952
Daniel Mangrané S.A.	202.451	07/03/1952	28/05/1952	01/07/1952
<i>Unión Química del Norte de España S.A.</i>	202.505	15/03/1952	26/06/1952	16/08/1952
Megías, Jacinto	204.059	18/06/1952	19/06/1952	16/07/1952
Daniel Mangrané S.A.	206.645	29/11/1952	15/12/1952	16/01/1953
<i>Instituto Farmacológico Experimental S.A.</i>	216.190	23/06/1954	22/10/1954	01/12/1954
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i> [Fundación Marqués de Urquijo]	216.723	27/07/1954	22/04/1955	01/06/1955
<i>Instituto de Higiene Pecuaria S.A. [INHPE]</i>	216.961	13/08/1954	19/10/1955	01/12/1955
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	217.481	13/09/1954	30/09/1954	16/11/1954
Montserrat Queralt, Juan	218.406	15/11/1954	25/01/1955	01/03/1955
<i>Antibióticos S.A.</i>	218.621	24/11/1954	15/12/1954	16/01/1955
Bofill Auge, José Antonio; Espinos Taya, José María	220.855	18/03/1955	14/04/1955	16/05/1955
González-Bárcena Fonsdevila, Fidel	223.450	10/08/1955	28/09/1955	16/11/1955
Bofill Auge, José Antonio; Espinos Taya, José María	223.800	29/08/1955	07/11/1955	16/12/1955
<i>Boizot S.A.</i>	225.050	16/11/1955	02/12/1955	16/01/1956
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	225.317	30/11/1955	02/12/1955	16/01/1956
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	235.285	07/05/1956	20/05/1956	16/01/1956
<i>Instituto de Farmacología Española S.L.</i>	235.286	07/05/1956	20/05/1956	16/01/1956
Alonso Samaniego, Miguel Ángel	235.868	04/06/1956	02/07/1956	01/11/1957
Robert Mestre, José	238.012	09/10/1957	30/10/1957	01/02/1958
Robert Mestre, José	238.846	28/11/1957	28/12/1957	16/04/1958
Robert Mestre, José	239.873	24/01/1958	30/05/1958	01/10/1958
Durán Martí, Juan	239.914	27/01/1958	20/02/1958	16/07/1958
<i>Hismar S.L. [Laboratorio Gayoso]</i>	240.840	20/03/1958	25/03/1958	01/11/1958
<i>Clorofilas Españolas S.A.</i>	241.145	01/04/1958	30/04/1958	01/11/1958

<i>Clorofilas Españolas S.A.</i>	241.146	01/04/1958	30/04/1958	01/11/1958
Franquesa Felú, Joaquín María	244.948	28/10/1958	30/10/1958	01/02/1959
Folch Vidal, Conrado	244.960	29/10/1958	08/11/1958	16/02/1959
Abelló Pascual, Juan	245.170	08/11/1958	15/11/1958	16/02/1959
<i>Hosbon S.A.</i>	245.358	15/11/1958	10/01/1959	01/04/1959
Robert Mestre, José	245.808	05/12/1958	09/12/1958	01/03/1959
Coderch Claramunt, Luis	248.310	30/03/1959	04/04/1959	01/07/1959
<i>Antibióticos S.A.</i>	250.123	13/06/1959	20/06/1959	01/10/1959

Clasificación de las patentes de otros antibióticos	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Procedimientos de producción de nuevos antibióticos	8 [18.18 %]
2. Helicidina	2 [4,55 %]
3. Cloranfenicol	3 [6.82 %]
4. Tetraciclina	1 [2.27%]
5. Nitrofuranos	6 [13.64 %]
6. Antituberculosos	24 [54.54 %]
6.a. Aurotiosulfato sódico	1
6.b. Estreptomicina y dihidroestreptomicina	12
6.c. Ácido para-amino-salicílico [PAS] y derivados	3
6.d. Hidrazidas	7
6.e. 'Machrolysin'	1
Total	44

5. Anticoagulantes, antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos

La hemostasia sanguínea es un proceso fisiológico que permite que la sangre fluya a través del torrente circulatorio. Cuando se produce una rotura en un vaso sanguíneo y aparece una hemorragia, comienzan a desarrollarse un conjunto de mecanismos orientados a resolver este problema, mediante la formación de tapones o coágulos para detener la hemorragia y reparar el daño. Al romperse el vaso sanguíneo, se ponen en contacto sustancias liberadas por el endotelio vascular con la sangre, esto activa a las plaquetas circulantes que van agregándose entre sí y sobre la zona dañada, formándose un primer tapón hemostático formado por plaquetas; con la activación de estas células sanguíneas, se promueven los mecanismos de la coagulación plasmática activándose en cascada los factores de la coagulación a través de reacciones en cadena, que van a desembocar, gracias a la acción de la trombina, una enzima proteolítica, en la formación de una red de fibrina insoluble que actuará solidificando el tapón plaquetario y dando lugar a un coágulo sanguíneo.



Esquema de la coagulación sanguínea (*vide* Jesús Flórez. *Farmacología humana*. [3ª edición]. Barcelona: Ed Masson, 1997, pág. 794).

Para evitar que, por este mecanismo, el tapón hemostático crezca hasta obstruir el vaso sanguíneo, se liberan por el endotelio vascular, factores activadores de la fibrinólisis, con el objetivo de auto limitar el proceso por medio de la destrucción de la

fibrina, así se repara la lesión vascular y se evita la formación de coágulos. Podemos desglosar las fases de la hemostasia en los siguientes procesos:

1. Vasoconstricción del vaso sanguíneo: nada más dañarse el vaso, se produce, de modo reflejo, una respuesta inmediata, que desencadena un espasmo vascular que cierra el vaso y detiene la hemorragia de modo transitorio. La propia vasoconstricción favorece la migración de las células sanguíneas hacia el lugar de la lesión, donde tendrá lugar la interacción entre las plaquetas y el endotelio vascular.

2. Hemostasia primaria: consiste en la formación del tapón plaquetario hemostático primario, los trombocitos se adhieren con fuerza al colágeno libre del vaso sanguíneo dañado, y esto desencadena la liberación de múltiples sustancias químicas que van a incentivar la adhesión de las plaquetas, la activación de las mismas y su agregación lo que va a provocar la formación de una red de fibrinógeno y plaquetas, constituyéndose un coagulo primario que es soluble y reversible.

3. Hemostasia secundaria: también llamada coagulación, por la que, a través de un proceso enzimático complejo, el fibrinógeno soluble se transforma en fibrina insoluble, que se polimeriza y entrecruza formando un coagulo secundario estable e insoluble.

Una vez que el coágulo se ha formado y ejercido su acción reparadora para frenar las hemorragias y pérdidas de sangre, se inicia un proceso para disolver o desintegrar el coágulo sanguíneo formado, para ello se inicia la degradación de la fibrina por medio del proceso denominado fibrinólisis, gracias a una enzima, la plasmina, una proteasa que actúa sobre las uniones peptídicas de la fibrina hasta conseguir la desintegración del coágulo, evitar los trombos y restituir la fluidez sanguínea.

Se requiere un delicado equilibrio de estos mecanismos fisiológicos entre los elementos coagulantes y anticoagulantes, interrelacionados entre sí, para evitar tanto un proceso trombótico como hemorrágico. Si este equilibrio se altera, se producirán dos tipos de trastornos diametralmente opuestos, pero revestidos de la misma gravedad, como son las hemorragias por un lado y en sentido contrario las trombosis y embolias.

Para luchar contra estas situaciones patológicas, disponemos de un variado arsenal terapéutico: anticoagulantes, antitrombóticos, fibrinolíticos o trombolíticos y antihemorrágicos.

Los anticoagulantes son aquellas drogas que previenen la formación de coágulos de sangre. Los coágulos de sangre son masas semisólidas de elementos sanguíneos que pueden formarse tanto *in vitro* como *in vivo*; estos coágulos se suelen formar en las venas y pueden ser transportados a través del torrente circulatorio hasta el corazón o los pulmones donde pueden provocar embolias pulmonares o infartos cardiacos.

Los medicamentos antitrombóticos son aquellos capaces de prevenir la formación de trombos. Los trombos están formados también, al igual que los coágulos, por elementos sanguíneos, pero estos son mayoritariamente plaquetas y fibrina y a diferencia de los coágulos, los trombos se pueden adherir a la pared de los vasos sanguíneos; los trombos no pueden formarse *in vitro*, porque para su formación es necesario, como requisito previo, una lesión de la pared de los vasos para que entren en relación los elementos sanguíneos con los tisulares. Las drogas que previenen la

agregación plaquetaria o su adhesión a las paredes de los vasos tienen propiedades antitrombóticas con o sin actividad anticoagulante.

Aquellas drogas que no solo previenen, sino que también lisan o disuelven la fibrina y los trombos, son denominadas fibrinolíticas o medicamentos trombolíticos. Los anticoagulantes son medicamentos más proclives a producir sangrados excesivos que los antitrombóticos o trombolíticos⁴⁴¹.

Desde la más remota antigüedad, los terapeutas han venido practicando terapia anticoagulante utilizando sanguijuelas, pues la eliminación de sangre del organismo enfermo se consideraba la terapia adecuada en una gran variedad de enfermedades, sin embargo no fue hasta 1884 cuando el médico fisiólogo británico J.B. Haycraft demostró que, en la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis* se encontraba una sustancia anticoagulante a la que Jacoby, en 1904, denominó Hirudina. Posteriormente, en 1957, un grupo de investigadores de la Universidad de Erfurt (Alemania), dirigidos por Fritz Markwardt, consiguieron aislar y caracterizar esta sustancia de un homogeneizado de cabezas de sanguijuelas, se trataba de una proteína de unos sesenta y cinco aminoácidos capaz de inhibir a la enzima trombina.

En los mamíferos se aisló otra sustancia natural con propiedades anticoagulantes, la heparina. En 1916, un estudiante de segundo año de Medicina, Jay McLean (1890-1957), bajo la supervisión del fisiólogo Willian Henry Howel (1860-1945) de la Johns Hopkins University en Baltimore, logró aislar del hígado de perros un compuesto liposoluble con propiedades anticoagulantes. En esta línea, en 1922, William H. Howel obtuvo, a partir de hígados de buey, extractos impuros de una sustancia anticoagulante a la que denominó heparina, por su procedencia del hígado, demostrando que se trataba de una mezcla compleja de polisacáridos sulfatados, con una unidad disacárido trisulfatado que se repite. En 1928 Charles Best de la Universidad de Toronto, con ayuda de técnicos de los laboratorios canadienses Connaught, consiguió purificar los extractos de Howel y además comprobó, trabajando con tejidos de pulmón de buey, que la heparina podía obtenerse de otros tejidos, considerando que el pulmón bovino resultaba ser aún mejor fuente para la obtención de heparina.

La heparina aislada por William H. Howel solo poseía un 2% de pureza, su aplicación en clínica falló debido al alto grado de impurezas; en 1937, tras la purificación llevada a cabo por Charles Best, y sus nuevos métodos de obtención, la heparina se utilizó con éxito para prevenir las trombosis durante transfusiones sanguíneas, salvando muchas vidas durante la Segunda Guerra Mundial y en pacientes sometidos a cirugía.

El descubrimiento de otras sustancias químicas con actividad anticoagulante, las cumarinas, fue puramente accidental. En el comienzo de la década de los años 1920, en el Estado de Alberta (Canadá) y en las praderas de Dakota del Norte, en los Estados Unidos, una extraña enfermedad asoló al ganado bovino, se trataba de un trastorno hemorrágico nunca antes descrito y que causó la muerte de muchas cabezas de ganado; la causa era una reducción tóxica de la protrombina plasmática. La relación entre la hemorragia del ganado y la ingesta de un forraje a base de heno con trébol dulce

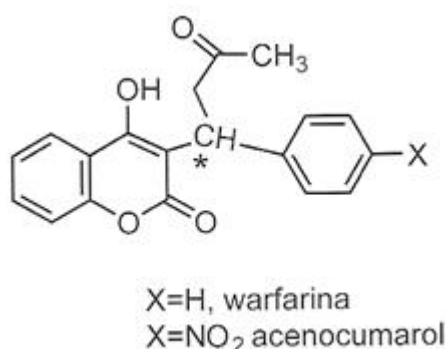
⁴⁴¹ LANDAU, Rhalph; ACHILLADELIS, Basil; SCRIBINE, Alexander (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage Press, 1999 (cf. págs. 202-205).

fermentado por el calor, fue establecida por el veterinario canadiense F. W. Schofield. Este trébol dulce o trébol de olor, *Melilotus officinalis* L., contenía una sustancia con actividad anticoagulante capaz de provocar las hemorragias, los intentos para aislar esta sustancia fallaron hasta que en 1939, el profesor Karl Paul Link de la Universidad de Wisconsin consiguió aislar unos cristales con potente actividad anticoagulante, un derivado de la cumarina que resultó ser el dicumarol [3,3'-metilen-bis-(4-hidroxycumarina)]⁴⁴².

Los trabajos de Karl P. Link en esta línea fueron continuados por su discípulo Harold A. Campbell, quien adaptó el 'método de Quick' o determinación del tiempo de protrombina para valorar la concentración del compuesto hemorrágico en los distintos extractos analizados. En 1942, tras el éxito en los ensayos clínicos efectuados en la clínica Mayo, el dicumarol fue comercializado por las compañías Abbott y Lilly para su prescripción como anticoagulante oral para la prevención y tratamiento de las trombosis. El dicumarol y los anticoagulantes cumarínicos actúan como antagonistas de la vitamina K, impidiendo la biosíntesis de factores de la coagulación en el hígado y disminuyendo la protrombina, con lo que se bloquean los mecanismos de la coagulación.

Posteriormente Karl P. Link preparó nuevos derivados cumarínicos, uno de ellos de gran potencia anticoagulante, al que denominó warfarina (acrónimo de la compañía Wisconsin Alumni Research Foundation), fue comercializado, en 1948, como un potente rodenticida, aunque inicialmente se utilizó como veneno para ratas; poco tiempo después pasó a ser un anticoagulante para uso humano, gracias a los laboratorios Endo de Nueva York, se empleó para la profilaxis y el tratamiento de trombosis venosas profundas y tromboembolismos pulmonares.

La warfarina se obtiene por condensación de Michael entre la 4-hidroxycumarina y la bencilidenacetona. Si la condensación tiene lugar con p-nitrobencilidenacetona, se obtiene el acenocumarol (*Sintrom*®).



Dentro del grupo de los anticoagulantes orales, a parte de los derivados cumarínicos (dicumarol, acenocumarol, warfarina, etc.), se encuentran las indandionas (fenindiona, difenadiona y anisindiona), todas ellas son antivitaminas K, su composición química está estructuralmente relacionada con la vitamina K y ejercen su acción anticoagulante por inhibición competitiva con ella, impidiendo la síntesis hepática de los factores de coagulación II, VII, IX y X y, por tanto, bloqueando la coagulación sanguínea.

⁴⁴² LINK, Karl Paul. *The anticoagulant from spoiled sweet clover hay* [Harvey Lectures, 39]. Lancaster [Pa.]: Science Press Printing Company, 1944.

En 1935, el danés Henrik Dam (1895-1976), del Instituto Bioquímico de la Universidad de Copenhague, descubrió un factor antihemorrágico en plantas verdes como las espinacas o la alfalfa, capaz de corregir trastornos hemorrágicos en pollos sometidos a dietas especiales; posteriormente, en colaboración con el profesor de Química orgánica suizo Paul Karrer (1889-1971)⁴⁴³ obtuvieron, de la alfalfa, una naftoquinona con una cadena lateral isoprénica derivada del fitol, la vitamina K. Trabajando de modo independiente, Edward Adelbert Doisy (1893-1986) de la Universidad de St. Louis, en Missouri, consiguió obtener, también de la alfalfa, este principio antihemorrágico al que llamó vitamina K₁ y otro con similar actividad antihemorrágica de la harina de pescado en putrefacción al que denominó K₂⁴⁴⁴.



Henrik Dam (1895-1976)
Copyright © The Nobel Foundation



Edward Adelbert Doisy (1893-1986)
Copyright © The Nobel Foundation

El profesor Herman James Almquist (1903-1994) de la Universidad de California, en Berkeley, obtuvo vitamina K sintética alquilando la 2-metil-1,4-naftoquinona con bromuro de fitilo. Debido a problemas de orden interno en la Universidad de Berkeley, no se permitió a Almquist presentar los resultados de sus trabajos sobre vitamina K para ser publicados; una vez que el manuscrito fue liberado, se remitió a la revista *Science*, donde fue rechazado, por lo cual Herman J. Almquist y su colaborador, Bob Stokstad, decidieron enviarlo a la revista *Nature*, donde fue aceptado; sin embargo diez semanas antes de la publicación del artículo de Herman Almquist y Bob Stokstad⁴⁴⁵, ya se había publicado el estudio de H. Dam⁴⁴⁶. Esta serie de casualidades o circunstancias serían decisivas posteriormente para la concesión del premio Nobel. De hecho, en una carta escrita en 1944 por Henrik Dam, después de que le fuera concedido el Nobel y dirigida a Almquist, en un tono verdaderamente comprensivo, humilde y amistoso, considera el

⁴⁴³ Paul Karrer recibió el Premio Nobel de Química en 1937 por sus trabajos sobre las vitaminas A (retinol) y B2 (riboflavina), compartiéndolo con el químico británico Walter Norman Haworth (1883-1950)

⁴⁴⁴ Henrik Dam y Edward Doisy compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1943, por sus trabajos en el aislamiento y el descubrimiento de la función fisiológica de la vitamina K.

⁴⁴⁵ ALMQUIST, Herman James, STOKSTAD, E.I.R. "Dietary haemorrhagic disease in chicks". *Nature*, 136: 31-36. London, 1935.

⁴⁴⁶ ADAM, Henrik. "The antihaemorrhagic vitamin of the chick: occurrence and chemical nature". *Nature*, 135: 652-653. London, 1935.

trabajo de su colega y reconoce como a veces un soplo de buena suerte puede jugar un papel decisivo en el reconocimiento que un científico recibe por su trabajo⁴⁴⁷.



Herman James Almquist (1903-1994)
Colección Thomas H. Jukes

Posteriormente, en 1939, en la Universidad de Harvard, el profesor Louis Frederick Fieser (1899-1977), obtuvo también vitamina K₁ por síntesis condensando el fitol con 2-metil-1,4-naftohidroquinona y oxidando después con óxido de plata.

Las patentes españolas de anticoagulantes, hemostáticos y substitutivos plasmáticos

En el periodo de tiempo analizado hemos estudiado quince patentes relacionadas con este grupo terapéutico; ocho de ellas son anticoagulantes, una relacionada con heparina y las siete restantes con derivados cumarínicos. Los antihemorrágicos comprenden siete patentes: una derivada del ácido octo-naftilamino-4-sulfónico, otra derivada de la ciclohexadieneol-4-ona-1 y las otras cinco, derivados del adrenocromo.

5.1. Anticoagulantes

5.1.1. Heparina

Pilar Garriga Mas

⁴⁴⁷ “4 December 1944 Dear Dr. Almquist: / It was very kind of you to congratulate me on the Award of the Nobel Prize. There must have been reason for some bitterness for you in the fact that you so nearly missed being the first to report the existence of vitamin K, and also in the fact that you were not considered when it was decided to split the prize. The final stages of the hunt for the pure vitamin was to some extent a question as to who could obtain the best support. When I joined with Karrer in this part of the work it was because I had not the sufficient facilities in my laboratory for solving the problem within a reasonable time. You may have felt the same way about your situation. Furthermore, I fully realize that there is always a good deal of chance in the reward a scientist receives for his work; therefore the fact that this time I was among those who had good luck has in no way brought me to suffer from any feeling of superiority. / With kind regards to you and Mrs. Almquist. / Sincerely yours, Henrik Dam” (JUKES, Thomas H. “Herman James Almquist: biographical sketch”. *The Journal of Nutrition*, 117: 409-415. Maryland, 1987).

Presentada en el verano de 1956, encontramos una solicitud, presentada a favor de Pilar Garriga Mas, para proteger por medio de una patente un “Procedimiento para la obtención de preparados decolorados de heparina”⁴⁴⁸, conocido y desarrollado en el extranjero, pero no practicado en España.

Los preparados de heparina, corrientemente obtenidos a partir de hígado o pulmones de animales, presentaban impurezas coloreadas de un tono que va del marrón claro al amarillo claro, dependiendo de su concentración. Cuando se purifican preparados de heparina por medio del reactivo de Lloyd, aunque el producto obtenido es blanco, cuando se disuelve adquiere una tonalidad entre amarillo y marrón.

Según la solicitante, es deseable que estos productos anticoagulantes sean más o menos incoloros. Para ello, reivindica los derechos de explotación de un método que de someter los concentrados de heparina a un blanqueo oxidativo por medio de agentes corrientes de oxidación, como óxidos, peróxidos, perácidos y amidas halogenadas en N, como la bromoacetamida en N, la bromosuccinimida en N y análogas, o bien por medio del ozono y las sales de los hidrácidos halogenados, siendo estos últimos utilizados de modo preferente.

La heparina puede someterse a este procedimiento de blanqueo tanto si está en estado sólido como si se presenta en disolución. Tras el tratamiento de blanqueo puede disminuir ligeramente la actividad de la heparina, al eliminarse por oxidación las fracciones menos activas de la heparina, sin que esto llegue a ser significativo a nivel total⁴⁴⁹. Para que la heparina tratada sufra lo menos posible en la disminución de su actividad, es conveniente seleccionar las condiciones de trabajo: comprobándose que esta pérdida es insignificante si se trabaja a una temperatura de cero a cinco grados centígrados y resulta ser favorable a este respecto, partir de una disolución de heparina al 20%. Aunque dependiendo del agente oxidante, se deben establecer condiciones particulares, así:

- Si la oxidación se realiza con ozono: el pH conveniente estaría entre 4-6, la concentración de la solución de heparina sería de 5-10% a una temperatura de 0-5º C, para que apenas se pierdan componentes activos durante el blanqueo.
- Si el blanqueo se efectúa por oxidación con sales de oxácidos halogenados (tales como los álcalis: hipoclorito, hipobromito, cloruro, clorato, bromato y yodato), de preferencia el hipoclorito de sodio, el pH más adecuado en este caso oscilaría entre 6-8.

De la solución blanqueada se obtiene, por precipitación, una heparina casi incolora, en forma de polvos, que se puede preparar en disolución, de unos 5000 U/ml,

⁴⁴⁸ AHOEPM, patente de introducción 229.288, solicitada por Pilar Garriga Mas, de la que consta domicilio en Moya (Barcelona), en la calle Wagner 3. La descripción de la memoria se desarrolla en nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está presentada y firmada en Madrid a 18/06/1956, la patente se concedió el 20/07/1956 y fue publicada el 16/10/1956. La patente tiene su base en la patente neerlandesa 62.276.

⁴⁴⁹ Según el expediente, ya en la literatura se describe la acción del ácido periódico sobre la heparina; reseña el artículo de WOLFROM, M.L.; MONTGOMERY, Rex; KARABINOS, J.V.; RATHGEB, P. “The structure of heparin”. *Journal of the American Chemical Society*, 72(12): 5796-5797. Washington DC., 1950; donde se establece que, tras la oxidación de la heparina por el ácido periódico, el resultado es que la oxidación de las fracciones menos activas de la heparina es más importante que la de las fracciones más activas.

y que presenta solo un color amarillo muy débil. Es de señalar, según hace constar la autora, que durante este tratamiento, se consigue a la vez una disminución de la pirogenidad del producto final.

En la memoria se presentan ocho casos, a modo de ejemplos no limitativos, donde se describen y determinan las condiciones específicas de trabajo para cada caso.

5.1.2. Derivados cumarínicos

José Clúa Valls

En la primavera de 1952, José Clúa Valls presentó una solicitud de patente para garantizar los derechos de propiedad y explotación exclusiva sobre “Un proceso para la obtención de nuevos productos anticoagulantes”, inédito en España, para la fabricación de ciertos nuevos productos anticoagulantes desarrollado en los Estados Unidos de Norteamérica⁴⁵⁰.

Los nuevos anticoagulantes a que hace referencia el expediente son del tipo 3-substituto-4-hidroxycumarinas, cuya fórmula general es la siguiente:



donde R puede ser un grupo alquilo (el más conveniente un grupo metilo), un grupo fenilo y/o grupos fenilo hidroxil sustituidos y R' puede ser un grupo alquilo (el más conveniente un grupo metilo), un grupo fenilo y/o grupos fenilo hidroxil y metoxil sustituidos, por lo menos en una de las posiciones para y meta.

Estas 3-substituto 4-hidroxycumarinas pueden, gracias a una transformación ceto-enólica, mudar a una estructura de 3-substituto-dicetocromonas, con la siguiente estructura:



En la solicitud, aunque se ofrecen en general las fórmulas de las 3-substituto-4-hidroxycumarinas (forma enol) de la fórmula (1), se consideran también incluidas las 3-substituto-cromonas (forma ceto) de la fórmula (2).

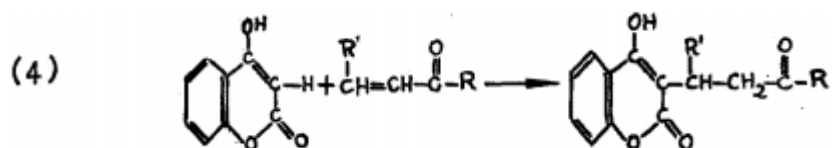
⁴⁵⁰ AHOEPM, patente de introducción 202.995, solicitada por diez años por José Clúa Valls, de nacionalidad española, con domicilio en Barcelona, en la calle Santaló 19. El procedimiento se describe en una memoria escrita en once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Barcelona y presentada el 03/04/1952, la patente se concedió el 16/10/1952 y un mes más tarde, el 16/11/1952 se hizo efectiva su publicación. El procedimiento había sido desarrollado por la firma *Wisconsin Alumni Research Foundation* y amparado por la patente USA-2.427.578.

La obtención de estas nuevas 3-substituto-4-hidroxycumarinas se produce gracias a una reacción entre la 4-hidroxycumarina y una α - β cetona no saturada, de fórmula general:



en la que R y R' tienen el mismo significado indicado líneas arriba.

La reacción que tiene lugar es una reacción de adición del tipo Michael, del siguiente modo:



Esta reacción ocurre con un disolvente, de los que el más apropiado es la piridina, aunque podrían utilizarse otros como alcoholes bajos (etanol, metanol), siendo en este caso aconsejable, aunque no necesaria, la presencia de una base tal como la piridina, o un metal alcalino o un alcoholato de un metal alcalino; el disolvente también podría ser agua, absolutamente sin catalizador. También comenta el autor que sería ventajoso, aunque no necesario, ejecutar la reacción con calentamiento en un condensador a reflujo.

En ocasiones, cuando se utiliza un alcohol como disolvente, la reacción podría no acabar como en el esquema (4), con la obtención de productos de la fórmula (1), sino que, a causa de una polimerización con cierre de anillo por la adición de alcohol y eliminación de agua, se podría dar lugar a 3,4-dihidropirano-cumarina, de fórmula general:



en la que R'' es el grupo alquilo del alcohol.

De todas formas, en la memoria se expresa que la mejor manera para realizar el proceso que se reivindica, consiste en una condensación entre la 4-hidroxycumarina y la α - β cetona no saturada, por reflujo de los cuerpos reaccionantes, disueltos en dos o tres veces su peso en piridina, siendo conveniente utilizar cantidades equimoleculares de los reactantes. Después del reflujo, la mezcla resultante se vierte en diez a veinte volúmenes de agua, se acidula con ácido hidrocórico hasta un pH de alrededor de 2; posteriormente se separa un líquido oleoso y, por reposo y enfriamiento, el aceite solidifica y puede finalmente recrystalizarse a partir del etanol para su purificación.

En la memoria se presentan ocho ejemplos ilustrativos del proceso, aunque no limitativos: todos los productos obtenidos mediante el procedimiento descrito, pueden ser administrados por vía oral y presentan una actividad anticoagulante de alta potencia

y eficacia probada, aunque todos son menos potentes que el 3,3'-metilen bis-(4-hidroxycumarina) o *dicumarol*. Sus índices relativos de anticoagulación observados, tomando como 100 al de 3,3'-metilen-bis-(4-hidroxycumarina), serían según la siguiente tabla:

Anticoagulante	Índice relativo de anticoagulación.
3-(1'-metil-2'-acetil)-etil-4-hidroxycumarina	0,8
3-(1'-fenil-2'-benzoil)-etil-4-hidroxycumarina	6,0
3-(1'-fenil-2'-acetil)-etil-4-hidroxycumarina	21,0
3-(1'-anisil-2'-acetil)-etil-4-hidroxycumarina	50,0
3-(1'-(p-hidroxil-m-metoxi-fenil)-2'-acetil) etil-4-hidroxycumarina	12,0
3-(1'-fenil-2'-salicilil)-etil-4-hidroxycumarina	1,1

Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos, S.A. (FAES)

En mayo de 1953, la empresa *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.*, presentó ante el registro una memoria descriptiva acompañando a la solicitud de registro de una patente de invención por unas “Mejoras en el procedimiento de fabricación de derivados del 2,4 dioxocromano”⁴⁵¹.

Según se describe en la memoria, se trata de mejoras introducidas en la preparación de derivados substituidos en la posición 3 del núcleo del 2,4 dioxocromano, productos que poseen una intensa acción anticoagulante. Entre los productos de substitución, los solicitantes consideran como uno de los más activos, aquel en que el radical sustituyente está integrado por la agrupación acetoni-bencil.

Hasta el momento, la preparación de este tipo de compuestos se realizaba en dos fases: primero una condensación del aldehído con la acetona y a continuación, en una segunda fase, se lleva a cabo otra condensación empleando piridina como disolvente y que transcurre con un rendimiento muy bajo.

El método alternativo propuesto, utiliza como disolvente un exceso de acetona y como catalizador amoníaco anhidro, sobre este disolvente se añade en primer lugar el aldehído aromático y, a continuación, se agrega poco a poco el 2,4 dioxocromano, lo cual permite trabajar en una sola fase, simplificándose el proceso y permitiéndonos obtener rendimientos muy superiores, añadimos a esto la posibilidad de recuperación de buena parte de los reactivos y el acortamiento del tiempo de calefacción lo que

⁴⁵¹ AHOEPM, patente de invención 209.326, solicitada a favor de *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos, S.A.*, empresa de la que consta como domicilio: Lamiaco, Bilbao. La patente, cuyo procedimiento va descrito en una memoria presentada y firmada en Madrid el 16/05/1953, fue concedida el 19/10/1953 y publicada su resolución el 01/12/1953.

repercute en un ventajoso ahorro económico. Estas mejoras propuestas se ven aclaradas en un ejemplo descriptivo incluido en la misma memoria⁴⁵²

Instituto de Biología y Sueroterapia, S.A. (IBYS)

Con fecha 28 de junio de 1954, el *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS)* presentó ante el registro de la propiedad industrial una solicitud de patente para reivindicar los derechos de explotación sobre un método desarrollado en el extranjero, “Procedimiento de obtención de compuestos anticoagulantes mediante condensación de cetonas α - β no saturadas de 4-hidroxycumarina”⁴⁵³, desgraciadamente la memoria descriptiva de este procedimiento no se encuentra disponible en el expediente.

000

Posteriormente, a finales del año 1956, la misma empresa solicitó la protección de una patente para reivindicar los derechos sobre un “Procedimiento de obtención de una cumarina substituida” que pretendían explotar e introducir en España⁴⁵⁴.

La cumarina a la que se refiere el procedimiento es la 3-(α -fenil- β -acetil)-etil-4-hidroxycumarina y se consigue por medio de la condensación de la 4-hidroxycumarina con benzalacetona en agua y gracias a la acción catalítica de determinados catalizadores como el amoníaco, aminas alifáticas primarias, secundarias o terciarias, aminas cíclicas secundarias o terciarias, o aminas aromáticas, que permiten obtener rendimientos más elevados que los conseguidos con los métodos conocidos hasta el momento.

En la misma patente se reivindica, también como no practicado ni puesto en ejecución en España, un método de purificación de la 3-(α -fenil- β -acetil)-etil-4-hidroxycumarina que permite obtener el compuesto con un mayor grado de pureza. Para

⁴⁵² En un tanque reactor provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y camisa de calefacción y refrigeración por salmuera, se van añadiendo: 60 kg de acetona y 21,2 kg de benzaldehído, se enfría a 15°C y se hace pasar una corriente de amoníaco gaseoso, cuidando que la temperatura no suba de 30°C, y se sigue agitando durante un par de horas; a A continuación se añaden 32,4 kg de 4-hidroxycumarina (el 2,4 dioxocromano), se calienta a reflujo durante 10 horas, se deja enfriar, se neutraliza con ClH hasta pH 7. El refrigerante se dispone para destilar, recogiendo en una primera fracción 25 litros de la acetona utilizada, casi pura; luego se inyecta vapor y se continúa destilando para eliminar los restos de acetona y recuperar el benzaldehído de la capa aceitosa que queda. El residuo del reactor se pasa a una cuba con 100 litros de agua, se agita y se acidula con ClH hasta pH 2, a continuación se deja en reposo una noche y se recoge el sólido por centrifugación. El producto obtenido se purifica, primero por disolución en sosa cáustica al 5% con adición de un 2% de carbón decolorante, seguido de agitación, filtración y precipitación por ácido ClH; a continuación se somete a una segunda purificación por cristalización en alcohol diluido, lo que nos proporciona unos 35 kg de un producto cristalino blanco de fórmula $C_{10}H_{16}O_4$ y punto de fusión 160-160,5° C.

⁴⁵³ AHOEPM, patente de introducción 216.202, solicitada a favor del *Instituto de Biología y Sueroterapia, S.A. (IBYS)*. La solicitud fue presentada el 28/06/1954, la patente fue concedida el 06/12/1954 y el trámite de su publicación se hizo efectivo el 16/01/1955. La memoria descriptiva no se encuentra disponible en el expediente.

⁴⁵⁴ AHOEPM, patente de introducción 231.854, solicitada a favor de la firma española *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS)*, domiciliada en la madrileña calle de Bravo Murillo 53. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, la cual se presentó ante el registro el 10/11/1956, la patente se concedió el 24/01/1957 y se publicó el 01/03/1957.

ello, se extraen primeramente una parte de las impurezas que lo acompañan, con un disolvente orgánico en el que la 3-(α -fenil- β -acetil)-etil-4-hidroxycumarina sea prácticamente insoluble, después se solubiliza la 3-(α -fenil- β -acetil)-etil-4-hidroxycumarina por formación de su sal alcalina, soluble en agua, sobre esta solución acuosa se realiza continuación otra segunda extracción con otro disolvente orgánico. Acidulando esta solución alcalina hasta un pH de 1 a 3, precipita el derivado cumarínico pretendido, completamente puro. Los catalizadores utilizados se añaden en cantidades que pueden variar entre el 0,5 y el 5 mol% de la 4-hidroxycumarina empleada⁴⁵⁵.

000

A finales de 1958, esta misma empresa, el *Instituto de Biología y Sueroterapia*, S.A. (IBYS), presentó una nueva solicitud de patente, esta vez por un invento propio sobre un “Procedimiento de obtención de sales alcalinas de derivados de la 4-hidroxycumarina”⁴⁵⁶.

Comienza la memoria del expediente con la afirmación de que las sales alcalinas de derivados de la 4-hidroxycumarina, principalmente los sustituidos en la posición 3, poseen propiedades anticoagulantes de difundido uso en terapéutica. Una de las dificultades para la preparación de estas sales radica en que son inestables en medio acuoso, por lo que no se puede utilizar agua como disolvente y, además, se ha de evitar la formación de agua en la reacción química de neutralización del grupo hidroxilo de la cumarina.

En base a estas premisas, el procedimiento que los solicitantes proponen, emplea como agente neutralizante del grupo hidroxilo, un alcoholato alcalino y como disolvente un medio alcohólico anhidro para la obtención de las sales alcalinas de los derivados 3-sustituidos de la 4-hidroxycumarina con actividad anticoagulante. La sal alcalina resultante se aísla en condiciones anhidras y el exceso del disolvente empleado se efectúa sin aplicación de elevadas temperaturas, para lo que se hace necesario operar bajo presión reducida. Como alcoholato alcalino se emplean sales de los metales alcalinos formadas por alcoholes alifáticos primarios de 1 a 3 átomos de carbono y como medio anhidro se utilizan estos mismos alcoholes⁴⁵⁷.

⁴⁵⁵ Se describe en la memoria un procedimiento a título de ejemplo no limitativo, según el cual, se condensan 25 g de 4-hidroxycumarina con 25 g de benzalacetona y se mantiene la mezcla a reflujo con 175 ml de agua y 0,5 g de dietilamina, durante 12 horas. Después esta mezcla, una vez fría, se filtra, se lava el precipitado con agua fría y a continuación se suspende en 100 ml de benceno, se calienta a reflujo durante media hora, se enfría y se filtra el precipitado. El producto obtenido se disuelve en 200 ml de NaOH al 5% y se extrae con tetracloruro de carbono. La solución alcalina se filtra y se acidula con ClH a pH 1-3. El precipitado se pasa a través de un filtro tipo ‘nutchá’, se lava y finalmente se seca, consiguiéndose el producto con un rendimiento del 60%, y un mayor grado de pureza.

⁴⁵⁶ AHOEPM, patente de invención 245.759, solicitada por la firma española *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.* (IBYS), con domicilio en Madrid, calle Bravo Murillo 53. En la memoria se detalla el procedimiento que se declara como de nueva y propia invención y va descrito en tres hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara. La solicitud se firmó en Madrid y se presentó el 03/12/1958, la patente se le concedió seis días más tarde, el 09/12/1958 y su publicación data del 01/03/1959.

⁴⁵⁷ En la memoria se describe, a modo de ejemplo, el procedimiento de obtención de la sal sódica de la 3-(α -fenil- β -acetil)-etil-4-hidroxycumarina, para lo que disuelven 6,8 g de etilato sódico (0,1 mol) en 60 ml de alcohol etílico absoluto, a la solución resultante se le añaden 30,8 g de 3-(α -fenil- β -acetil)-etil-4-hidroxycumarina (0,1 mol); después de reaccionar, se evapora el etanol bajo presión reducida y controlando la temperatura para que no sobrepase los 50°C.

000

En el verano del siguiente año, en junio de 1959, el *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.* (IBYS) solicitó una nueva patente de introducción que le permitiera la exclusividad en la explotación en España, por diez años, sobre un “Procedimiento de obtención y estabilización de compuestos anticoagulantes hidrosolubles”⁴⁵⁸. El nuevo procedimiento busca obtener anticoagulantes de elevada potencia, destinados a su uso como rodenticidas; teniendo en cuenta que en las explotaciones agrícolas los excipientes que se asocian a los raticidas suelen ser una mezcla de harinas, sería de gran utilidad que estos cebos estuvieran incluidos en algún medio de ingestión obligatoria para los roedores y que estos no descartaran de su dieta al veneno por su sabor u olor. En este sentido se desarrolla el presente procedimiento, fruto de una invención norteamericana.

Consiste este nuevo método, en obtener y estabilizar derivados hidrosolubles de las cumarinas substituidas para su uso en cebos que, disueltos en el agua de los bebederos de los roedores, conserven durante el tiempo necesario su acción anticoagulante y que al ser ingeridos diariamente por los roedores con el agua de la bebida, les ocasione la muerte al cabo de unos cinco días.

Como derivados hidrosolubles se pueden utilizar las sales alcalinas de diversas cumarinas substituidas. Como las disoluciones acuosas de estos productos son poco estables, conviene realizar la disolución del producto activo *in situ*, en los bebederos de los roedores. Se debe, por tanto, aislar la sal alcalina de la cumarina substituida o incorporarla a un medio adecuado que asegure su estabilidad durante el periodo de su almacenamiento; para ello se prepara una disolución de la sal alcalina de la cumarina y se mezcla con arena, medio en el que las cumarinas substituidas son estables durante periodos muy prolongados. Esta mezcla se vierte en la cantidad de agua necesaria para obtener disoluciones de concentración entre el 0,10 al 2%, insaboras, de acción diferida y con estabilidad y actividad anticoagulante rodenticida. De esta forma, según los autores, queda eliminada la posibilidad de ingestión de la mezcla anticoagulante por personas o animales domésticos⁴⁵⁹.

Laboratorios Zeltia, S.A.

A finales de abril de 1959, se solicitó a favor de la sociedad española *Laboratorios Zeltia, S.A.* la autorización para explotar por diez años y de modo exclusivo un “Procedimiento para la obtención de sodio-warfarina cristalina”, método no puesto

⁴⁵⁸ AHOEPM, patente de introducción 249.878, a favor de la entidad *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.* (IBYS), el procedimiento, no practicado en España, se describe y reivindica en una memoria de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, se presentó ante el registro el 05/06/1959, la patente se concedió el 20/06/1959 y se publicó el 01/10/1959.

⁴⁵⁹ A modo de ejemplo, los solicitantes describen el siguiente procedimiento: se prepara una solución de la sal monosódica de la 3-(α -fenil- β -acetil)-etil-4-hidroxycumarina al 20%, cuidando de evitar un exceso de álcali y que la solución obtenida tenga un pH próximo a 8; se añaden 25 cm³ de esta solución a 1000 g de arena, se homogeniza la mezcla lo mejor posible, se seca a una temperatura no mayor de 35º C en estufa y se reparte en bolsas de papel o de plástico para una conservación perfecta. Este producto queda así listo para emplearse directamente en la preparación de soluciones acuosas, vertiéndolo simplemente sobre el volumen de agua adecuado.

en práctica aún en España⁴⁶⁰. Se trata de la obtención de derivados sódicos cristalinos de la warfarina, o sea, sodio-warfarina cristalina, para su empleo como anticoagulante tanto en clínica como en el campo de los rodenticidas.

Para la preparación de esta sodio-warfarina cristalina, estable y suelta, se parte de disoluciones acuosas de sodio-warfarina, logradas por reacción de hidróxido sódico acuoso con un exceso de warfarina, preferentemente en forma de una papilla acuosa de warfarina, a la que se agrega etanol absoluto y, posteriormente, cloruro de litio; se agita, se enfría por debajo de la temperatura ambiente y se cristaliza para recuperar de la mezcla los cristales de sodio-warfarina que, finalmente, han de ser secados para que queden cristalinos, estables y sueltos.

En lugar de etanol, también se puede utilizar un alcohol alifático inferior miscible con el agua (metanol, etanol y propanol) para obtener la disolución acuoso-alcohólica de la sodio-warfarina, además, la cristalización de la misma con haluros de litio, también se puede conseguir por adición, no solo del cloruro de litio, sino también con el bromuro de litio.

Hasta entonces los derivados sólidos de metales alcalinos obtenidos eran altamente higroscópicos e inestables durante el almacenaje, en el cual cambiaban de color y se transformaban en masas gomosas; el problema se resolvió con el método propuesto, mediante el que se conseguía obtener sodio-warfarina cristalina, suelta y en el estado estable requerido, gracias al uso de los haluros de litio, como el cloruro y el bromuro. Estos halogenuros, cuando se agregan a disoluciones acuosas de alcoholes alifáticos inferiores, solubles en agua, de la sodio-warfarina, dan lugar a la separación prácticamente completa de toda la sodio-warfarina en el estado cristalino perseguido, y libre de toda contaminación por la sal de litio, esto es que se llega al 99,8-99,9% de sodio-warfarina; tras posterior secado se obtiene el derivado sódico, cristalino suelto y estable de la sal de sodio-warfarina que se pretendía conseguir.

La preparación de estas sodio-warfarinas puede realizarse con diversos matices, pero manteniendo, según arte, un equilibrado balance entre mejoras en el rendimiento y dificultades técnicas de manipulación; con las siguientes recomendaciones:

- Cuanto más elevada es la concentración en sodio-warfarina de la disolución acuosa inicial, más alto será el rendimiento, aunque se aconseja no emplear una concentración superior al 25% de sodio-warfarina acuosa ya que, entonces, las disoluciones se vuelven demasiado viscosas y esto conlleva dificultades en la manipulación.
- La cantidad de haluro de litio (cloruro o bromuro) agregada a la disolución acuoso-alcohólica de sodio-warfarina debe ser la conveniente, ya que cuanto más elevada sea la concentración del haluro de litio, más elevado será el rendimiento, teniendo en cuenta que se deberá emplear la concentración más

⁴⁶⁰ AHOEPM, patente de introducción 248.855, solicitada por diez años a favor de la sociedad española *Laboratorios Zeltia S.A.*, con domicilio social, según consta en el expediente, en la calle Isabel la Católica 12 de Madrid. El procedimiento que se pretende introducir en España está descrito desde el 05/02/1953, fecha en la que se presentó la solicitud en el registro norteamericano (USA-335.391). La memoria presentada en el registro español, por los responsables de *Zeltia S.A.*, está redactada en nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras; la solicitud de la patente se presentó el 21/04/1959, la patente se concedió el 25/04/1959 y fue publicada el 16/09/1959.

baja posible de haluro de litio ya que esta sal tiene tendencia a ocluirse en los cristales de la sodio-warfarina.

- En general, cuanto mayor es el porcentaje de alcohol empleado, tanto menor será el rendimiento, sin embargo el alcohol debe, según los solicitantes, estar presente en por lo menos un 25% en volumen.

- El lavado y la trituración de los cristales separados con disolventes orgánicos es cosa opcional, aunque generalmente se prefiere, ya que permite la eliminación de cualquier material orgánico indeseable y libera la sal lítica ocluida que pudiere estar presente.

- En cuanto a las temperaturas de trabajo, aconsejan el intervalo de 0º-10º C e inferiores a la temperatura del local, lo que acelera la separación de la sodio-warfarina.

- La agitación durante la cristalización reduce el tamaño de los cristales de la sodio-warfarina y evita la oclusión del haluro de litio.

- La temperatura de secado debe estar siempre por debajo de la temperatura de fusión de la sodio warfarina que es de unos 225-255º C, aconsejándose el secado a temperaturas por debajo de 200º C, para asegurar la estabilidad de la sodio-warfarina.

El producto obtenido con este procedimiento es una sodio-warfarina cristalina, blanca y estable, que no vira de color ni se convierte en masas gomosas durante el almacenaje, al resultar un producto no higroscópico, quedando suelta y especialmente indicada para su uso como anticoagulante tanto en clínica como para poder aplicarse como rodenticida.

En la memoria se detalla un procedimiento en el que se describen las cantidades y condiciones concretas utilizadas para llevar a cabo la obtención, con buen rendimiento, de la sodio-warfarina.

5.2. Antihemorrágicos

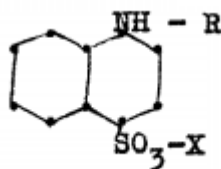
5.2.1. Derivados del ácido octo-naftilamino-4-sulfónico

Laboratorios del Dr. Esteve S.A.

En el verano de 1951, los responsables de los *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, presentaron la documentación reglamentaria para proteger, por medio de una patente, un invento propio sobre un “Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido oc-naftilamino-4-sulfónico”⁴⁶¹.

Se trata de obtener derivados del ácido oc-naftilamino-4-sulfónico con propiedades terapéuticas y que responden a la fórmula:

⁴⁶¹ AHOEPM, patente de invención 198.878, solicitada a favor de la razón social española *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, con residencia en Barcelona, en la Avenida de la Virgen de Montserrat 209. El procedimiento se describe en una memoria de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Madrid y presentada el 21/07/1951, la patente se concedió el 15/09/1951 y fue publicada el 16/10/1951.



donde R es un radical de hidrato de carbono, que bien puede ser el de un monosacárido (como la glucosa, galactosa o xilosa) o el de un polisacárido; X es un átomo de hidrógeno, o un átomo de un metal monovalente como el sodio o un equivalente de un metal polivalente como el calcio o un radical orgánico o incluso un grupo amino o amido.

El procedimiento para la obtención de estos derivados se basa en la condensación de un hidrato de carbono con el ácido oc-naftilamino-4-sulfónico, o una de sus sales, o uno de sus ésteres, o una de sus amidas. La condensación puede llevarse a cabo bajo múltiples variables: en ausencia de disolvente, o en el seno de un disolvente que puede ser agua o bien un disolvente anhidro; con ayuda de calor, en presencia de un agente deshidratante como el cloruro de amonio, el bisulfito de potasio, el cloruro de cinc u otra sal de propiedades análogas⁴⁶².

Los derivados terapéuticos obtenidos con este procedimiento son eficaces en el tratamiento y prevención de las hemorragias, aumentan la velocidad de coagulación de la sangre y reducen el tiempo de flujo de la misma, estando además desprovistos de toxicidad, según mantienen los autores de la memoria.

5.2.2. Derivados de la ciclohexadienol-4-ona-1

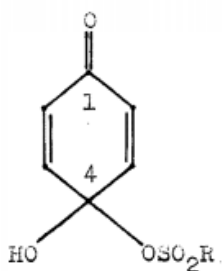
Laboratorios del Dr. Esteve S.A.

Será a comienzos de 1959 cuando, de nuevo los responsables de los *Laboratorios del Dr. Esteve S.A.*, presentarán ante el registro otra memoria describiendo un nuevo método y solicitando la protección de una patente sobre un "Procedimiento de preparación de derivados terapéuticamente activos de la ciclohexadienol-4-ona-1"⁴⁶³. Se trata de obtener productos antihemorrágicos de síntesis, que actúan sobre la coagulación sanguínea disminuyendo los tiempos de coagulación y sangría y que resultan más eficaces que las antiguas preparaciones organoterapéuticas empleadas

⁴⁶² Como ejemplo, se describe en la memoria la preparación del glucósido del oc-naftilamino-4-sulfonato de sodio, para ello se ponen a reaccionar 12,26 g de oc-naftilamino-4-sulfonato de sodio anhidro, con 10 g de glucosa anhidra en 600 cm³ de alcohol absoluto, en presencia de un gramo de cloruro de amonio. Se calienta a ebullición a reflujo en baño de vapor, se agita continuamente la mezcla durante dos horas, después de las cuales se deja enfriar y se forma una masa cristalina que se aísla por filtración; finalmente ésta se lava con alcohol y se escurre, obteniéndose una masa cristalina muy soluble en agua y poco soluble en alcohol y éter; sus soluciones acuosas son estables a temperatura ambiente y a pH bajos, como el del jugo gástrico.

⁴⁶³ AHOEPM, patente de invención 247.438 solicitada por los *Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.*, con domicilio en la Avda. Virgen de Montserrat, 221 de Barcelona. El invento que desarrollaron lo explicaron en una memoria de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Barcelona y presentada el 04/02/1959, en el mes de abril de ese mismo año fue concedida la patente, el 25/04/1959 y finalmente se publicó el 16/06/1959.

hasta el momento y que resultan activos tanto por vía oral, como rectal o parenteral. Su estructura química presenta la siguiente fórmula estructural:



R: resto de alcoilamina primaria o secundaria, un resto de arilamina, un radical amonio o un metal.

La actividad de estos derivados depende, en gran parte, de la naturaleza del grupo básico R, y la toxicidad, así como la actividad y por tanto el índice terapéutico, se encuentran entre límites bastante amplios.

De acuerdo con los autores de este procedimiento, se consigue la obtención de derivados terapéuticamente activos de la ciclohexadieneol-4-ona-1 por medio de la condensación de la benzoquinona con un bisulfito de fórmula RHSO_3 , en la que R tiene la misma significación que la citada líneas arriba.

La condensación puede llevarse a cabo en un medio acuoso, anhidro y, preferentemente, en un medio hidro-alcoholico. Durante la condensación a veces se pueden formar compuestos como la quinhidrona, que no presenta las propiedades terapéuticas deseadas; para evitar la aparición de estos productos, es conveniente trabajar a una temperatura que no sobrepase los 10°C .

Los derivados más activos y menos tóxicos son los que proceden de la condensación con aminas alifáticas, por ejemplo el obtenido por condensación con etilendiamina cuyo bisulfito se prepara por acción del gas sulfuroso sobre la amina. El compuesto final se consigue por condensación de dicho bisulfito con la cantidad necesaria de 1,4-benzoquinona pura. Las características biológicas de este producto se determinaron tanto por experimentación animal, como con ensayos en clínica humana y son las siguientes:

- La toxicidad, determinada por inyección intravenosa en ratones, dio una DL50 de 725 mg/kg.
- La actividad antihemorrágica se determinó según el método de Roskam en la oreja del conejo.
- El tiempo medio de sangría normal (100 determinaciones) fue de 300 segundos.
- El tiempo medio de sangría después de administrar al conejo por vía intravenosa 5 mg de producto por kilo de peso del animal, en determinación hecha después de una hora de la inyección (100 determinaciones) fue de 175 segundos.
- El tiempo medio de sangría, en las mismas condiciones, pero determinado a las seis horas de la inyección, fue de 234 segundos.
- El tiempo medio de coagulación, determinado por el método del tubo de hemólisis calibrado, disminuye a la mitad aproximadamente una hora después de la inyección.

En clínica humana los resultados resultaron también favorables en cuanto a tolerancia local y general y tanto por vía intravenosa como por vía intramuscular. La

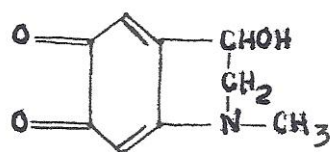
acción clínica se estudió determinando los tiempos de sangría y coagulación en 20 enfermos una hora después de la inyección de 2 cm³ de una solución al 10% del producto puro; en estas condiciones, el tiempo medio de sangría bajó de 2'46" iniciales a 2'3" tras la inyección, lo que se corresponde con una disminución media de 26,7%. Hecha la descripción general del procedimiento, se explican tres ejemplos ilustrativos⁴⁶⁴; todos los productos obtenidos son derivados sintéticos, terapéuticamente activos, de la ciclohexadienol-4-ona-1, con actividad antihemorrágica capaces de acortar los tiempos de coagulación y de sangría.

5.2.3. Derivados del adrenocromo

Ramón María Ríos Garriga

En la primavera de 1955, Ramón María Ríos Garriga solicitó la protección de una patente para introducir en España "Un procedimiento para la obtención de composiciones hemostáticas derivadas del adrenocromo"⁴⁶⁵.

El adrenocromo es un producto de oxidación, con ciclación indólica, de la adrenalina que se puede preparar oxidando la adrenalina en presencia de catecol-oxidasa o con la ayuda del óxido de plata y que responde a la fórmula estructural siguiente:

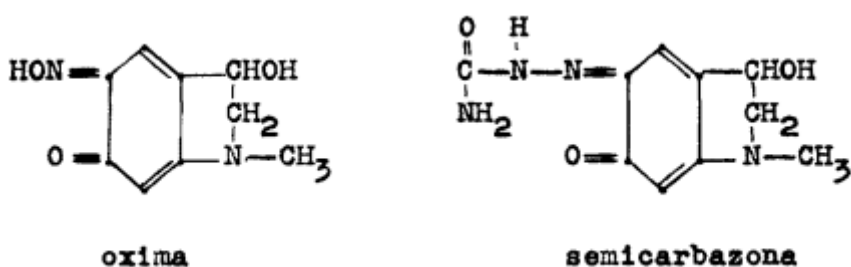


El adrenocromo es un producto muy inestable, sin embargo ciertos de sus derivados, como la monosemicarbazona y la mono-oxima, resultan muy estables tanto en polvo como en solución acuosa. Estos productos más estables se pueden preparar a partir del adrenocromo, bien en solución acuosa o en solución alcohólica diluida,

⁴⁶⁴ En el primer caso se mezcla una solución alcohólica de 108 g de 1,4-benzoquinona pura con 163 g de bisulfito de dietilamina a una temperatura que no sobrepase los 5°C, bajo agitación continua; finalizada la condensación, se elimina el alcohol por destilación en vacío y se recrystaliza el producto obtenido en alcohol de 80°; se obtienen así 198 g de ciclohexadienol-4-ona-1-sulfonato-4 de dietilamina. En el segundo ejemplo, se adiciona gota a gota y en frío una solución de 230 g de bisulfito de trietanolamina en alcohol sobre otra solución de 108 g de 1,4-benzoquinona en tricloroetileno, siempre bajo agitación enérgica durante una hora; al finalizar la agitación, se separa la capa superior y se trata en caliente con alcohol n-butílico y, tras enfriamiento posterior de la solución obtenida, se obtienen por precipitación 308 g de ciclohexadienol-4-ona-1-sulfonato-4 de trietanolamina en forma de un líquido espeso a temperatura ambiente. Según el tercer ejemplo, se añaden poco a poco 108 g de benzoquinona pura sobre una solución de 104 g de bisulfito de sodio en 250 cm³ de agua destilada, cuidando que la temperatura no sobrepase los 10° C; se separa por filtración la mezcla de quinhidrona e hidroquinona, y se concentra el líquido en vacío hasta que empiece a solidificarse; se añade entonces alcohol metílico y se filtra con vacío para recoger un precipitado que después se lava y recrystaliza en alcohol absoluto, obteniéndose así 124 g de ciclohexadienol-4-ona-1-sulfonato-4 de sodio.

⁴⁶⁵ AHOEPM, patente de introducción 221.210, solicitada por Ramón María Ríos Garriga, de nacionalidad española, con domicilio en Barcelona, Plaza de la Bonanova 6. El procedimiento se describe en una memoria de seis hojas que se presentó, en Madrid, el 14/04/1955, la patente se concedió el 13/07/1955 y quedó publicada el 01/11/1955.

tratándolo bien con clorhidrato de semicarbazona en presencia de acetato sódico o bien con clorhidrato de hidroxilamina también en presencia de acetato sódico. Se obtienen compuestos con las siguientes fórmulas estructurales:



Las soluciones acuosas de estos compuestos se pueden calentar a ebullición sin que el producto sufra descomposición, sin embargo estos derivados son poco solubles en agua (a 20°C solo se disuelve un 0,05%), por lo que solo se pueden preparar soluciones muy diluidas y esto supone un grave inconveniente para su finalidad terapéutica.

Para la aplicación terapéutica de estas monosemicarbazonas del adrenocromo y/o de monoximas, en formas de administración oral o parenteral, es necesario conseguir soluciones acuosas estables de las mismas de mucha más alta concentración, esto se consigue, según los autores de esta memoria, utilizando salicilato sódico como agente solubilizante, aunque también puede emplearse a este fin, benzoato sódico. La combinación de estos derivados del adrenocromo con el salicilato sódico constituye una composición hemostática efectiva para prevenir la sangría y las hemorragias. Para aclarar la explicación del procedimiento, los autores de este procedimiento desarrollan un par de ejemplos⁴⁶⁶.

La gran ventaja desde un punto de vista médico, es que se pueden preparar altas concentraciones de la mono-semi-carbazona o de la mono-oxima del adrenocromo en una pequeña cantidad de líquido y que estas combinaciones resultan muy eficaces como hemostáticos, administrados por vía oral o parenteral, para prevenir hemorragias.

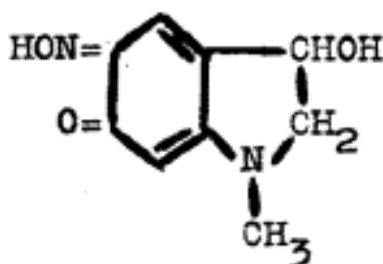
000

⁴⁶⁶ En el primer ejemplo se prepara una solución acuosa de 500 g de salicilato sódico en 500 cm³ de agua (queda un volumen final de 800 cm³); de esta solución se toma 1 cm³ y en él se disuelven por completo 25 mg de semicarbazona del adrenocromo; esta solución se puede diluir en cualquier grado con agua destilada sin que la monosemicarbazona precipite; la proporción de salicilato sódico a monosemicarbazona del adrenocromo de esta solución es de 25/1 en peso. En el segundo ejemplo se prepara de la misma manera una solución acuosa estable de la mono-oxima, la proporción de salicilato a mono-oxima es prácticamente la misma que en el ejemplo anterior.

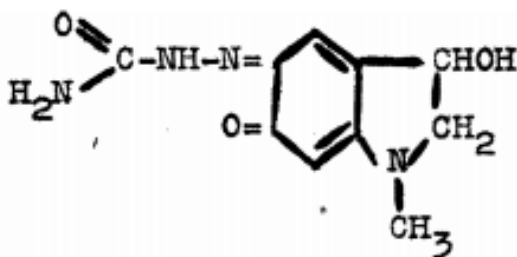
La proporción de salicilato a semicarbazona o a mono-oxima que se utiliza en los ejemplos es de 25/1; sin embargo también se pueden utilizar proporciones mayores; proporciones más bajas, tales como 20/1 o 15/1, son también posibles, pero presentan riesgo de cristalización si se mantienen largo tiempo por debajo de 10° C. En el caso de utilizar benzoato sódico en lugar de salicilato sódico como agente solubilizante, la proporción más adecuada sería de 42/1.

En septiembre de ese mismo año, de nuevo Ríos Garriga solicitó la protección de una patente, esta vez sobre un invento propio por un “Procedimiento de síntesis rápida de la semicarbazona del adrenocromo y sus derivados”⁴⁶⁷.

Para dar lugar a derivados estables del adrenocromo como la oxima, semicarbazona, tiosemicarbazona, fenilhidrazona, nitrofenilhidrazona, oxamazona, hidrazonas comoacetilhidrazonas, arilhidrazonas, etc., se puede conseguir estabilizándolo por condensación por uno de sus oxígenos quinónicos con algún reactivo específico de la función carbonilo, como la hidroxilamina, semicarbazida, tiosemicarbazida, fenilhidrazida, nitrofenilhidrazina, etc. En la memoria se concentran, en dos ejemplos específicos, la oxima de fórmula:



y la semicarbazona de fórmula:



Dado que, hasta ese momento, los métodos para la síntesis de productos de condensación del adrenocromo con los reactivos de cetonas presentaban ciertos inconvenientes, tales como bajo rendimiento, elevado coste de los reactivos y tiempo de obtención muy largo debido a los pasos sucesivos y a las operaciones intermedias; se presenta este nuevo procedimiento, con el objeto de solventar estos problemas.

El método presentado para la síntesis rápida de la semicarbazona del adrenocromo tiene un primer paso que consiste en oxidar un derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina, bien sea la adrenalina o una sal de adrenalina con una sal alcalina del ácido ferrocianhídrico, como el ferricianuro potásico. En un segundo paso, el producto de oxidación resultante se condensa con una sal de semicarbazida, como el clorhidrato, en presencia de una sal alcalina, como el bicarbonato sódico o el acetato sódico, que actúan como agente tampón. En este método para la obtención de los cristales de la semicarbazona del adrenocromo, las variables que más directamente

⁴⁶⁷ AHOEPM, patente de invención 224.060, solicitada a favor de Ramón Ríos Garriga con domicilio en Barcelona, Plaza de la Bonanova, número 6. El procedimiento está descrito en una memoria de doce hojas foliadas y escritas a máquina, firmada y entregada en Madrid el 21/09/1955, la fecha de concesión de la patente fue el 02/12/1955 y, finalmente, quedó publicada el 16/01/1956.

influyen en el rendimiento, son el pH de trabajo que deberá estar entre 3,9 y 7, la concentración de los reactivos, la temperatura y el tiempo de reacción. Este esquema de reacción puede llevarse a cabo con múltiples variables, todas dentro del espíritu de la invención:

- Además de la adrenalina, se puede trabajar con otros derivados de la (dihidroxifenil)-etilamina, tales como: el corbasil o alfa-metil-noradrenalina $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CHOH-CH}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$, con el que se obtiene la semicarbazona del 2-metil-noradrenocromo. De la aleudrina o N-isopropilnoradrenalina, 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-etanol $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-NH-C}_3\text{H}_7$, se logra la semicarbazona de N-isopropilnoradrenocromo. También se pueden obtener estos derivados de otros productos de la misma serie, tales como de la oxitiramina o 2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$; del arterenol o nor-adrenalina o alfa-(3,4-dihidroxifenil)-beta-amino-etanol $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-NH}_2$; de la epinina o 2-(3,4-dihidroxifenil)etilmetilamina $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$; de la dopa o 3,4-dihidroxifenilalanina $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{COOH})\text{-NH}_2$; del omega-aminoacetocatecol $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CO-CH}_2\text{-NH}_2$; de la adrenalona $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CO-CH}_2\text{-NH-CH}_3$; o de la di-colefrina $(\text{OH})_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CHOH-CH}(\text{CH}_3)\text{-NH-CH}_3$.

- El derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina que interviene en la reacción de oxidación podemos utilizarlo en estado seco, en estado dispersado en medio acuoso, o disuelto en agua con ayuda de un ácido orgánico o inorgánico.

- Además del ferricianuro potásico se pueden utilizar otras sales acuosolubles del ácido ferricianhídrico, como las sales alcalinas y alcalino-terreas, sales de tierras raras, sales de amonio, o derivados de amonio con sustituyentes orgánicos.

- Asimismo, la velocidad de reacción se puede acelerar incorporando una cantidad de acetato de plomo como fijador del ferrocianuro reducido o cualquier otra sal capaz de desplazar el ferrocianuro formado en la reacción.

La técnica operatoria queda aclarada y explicada a través de siete ejemplos que siguen el mismo esquema general, basados en la oxidación de la adrenalina por el ferricianuro potásico en presencia de bicarbonato sódico como tampón y una condensación posterior del producto de la oxidación con clorhidrato de semicarbazida en presencia de acetato sódico; en cada ejemplo se muestran variaciones en el orden de intervención de los reactivos, en los tiempos de incorporación de los mismos, en el rango del pH y en la temperatura; pero en todos ellos se consigue obtener la semicarbazona del adrenocromo a través de una síntesis rápida (en ocasiones la semicarbazona del adrenocromo puede ser separada en menos de un minuto) y directa, más rentable ya que los reactivos son relativamente baratos lo que elimina la necesidad de recuperación de los subproductos y consiguiéndose un mejor rendimiento.

000

En octubre de 1955, de nuevo Ramón María Ríos Garriga presentó otra invención propia bajo el título de un "Procedimiento para la preparación de un líquido

volémico”⁴⁶⁸, sobre el que recababa la protección de una patente. Comienza la memoria con la siguiente consideración:

“La plasmosis o exemia, es decir, la extravasación del líquido hemático, es el elemento básico en el shock periférico. El paso del plasma de la sangre a los tejidos produce hemoconcentración, sobrecargando el trabajo cardíaco y originando hipotensión, anuria y toxemia. Es preciso, por lo tanto, mantener la volemia o volumen de sangre circulante.”

Según el autor, la semicarbazona del adrenocromo (SCA) ejerce una acción positiva en la prevención del *shock* operatorio, postoperatorio y traumático, siendo a su vez capaz de poner en marcha los mecanismos endocrinos de defensa en los estados de violencia o stress al estimular la hipófisis. Además, continua el autor, la semicarbazona del adrenocromo estimula la eritropoyesis y la formación de hemoglobina después de una sangría intensa, comprobándose tanto clínica como radiológicamente su intensa acción sobre la permeabilidad capilar al impedir la formación de exudados en las cámaras creadas quirúrgicamente en el neumotórax extrapleurales.

En base a estos estudios propios y ajenos, el solicitante presenta un método para preparar un agente especialmente indicado para combatir el *shock* y mantener la volemia, que se adapte a las condiciones fisiológicas de la sangre con quien entrará en contacto al inyectarse y a las condiciones químico-físicas del agente activo la semicarbazona del adrenocromo.

El procedimiento consiste en tamponar una solución de semicarbazona del adrenocromo en agua con una sustancia tampón formada por un ácido con una sal alcalina o alcalinotérrea del mismo, o con un hidróxido alcalino o alcalinotérreo⁴⁶⁹. Las proporciones de ambos elementos en la composición del volémico son dependientes del pH final deseado en la preparación.

Siguiendo la técnica operatoria, se disuelve la cantidad de la sal o hidróxido alcalino en agua bidestilada y libre de pirógenos y se hace pasar una corriente de anhídrido carbónico en proporción equimolecular; sobre esta solución se añade la semicarbazona del adrenocromo agitándose hasta disolución completa⁴⁷⁰. Los valores de pH más adecuados para lograr la máxima estabilidad de la semicarbazona del

⁴⁶⁸ AHOEPM, patente de invención 224.379, solicitada también por Ramón María Ríos Garriga. La memoria descriptiva del procedimiento consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada y entregada en Madrid el 10/10/1955, la patente se concedió el 02/12/1955 y el día 01/02/1956 fue publicada su concesión.

⁴⁶⁹ Parece lo más lógico utilizar el par ácido carbónico-bicarbonato sódico para tamponar, estabilizar e isotonzar la solución de semicarbazona del adrenocromo empleada como volémico, al ser este par el tampón natural de la sangre; sin embargo, el tampón carbónico puede ser complementado con otros tampones, como el citrato sódico-ácido cítrico, acético-acetato sódico, succinato sódico-ácido succínico, malato sódico-ácido málico, ftalato sódico-ácido ftálico, glicinato sódico-glicina, u otros, o combinaciones de los mismos. También puede ser de utilidad añadir sales para lograr el grado de tensión osmótica deseado, así como también se le puede añadir soluciones glucosadas o glucosinas.

⁴⁷⁰ AHOEPM, patente de invención 224.379, solicitada también por Ramón María Ríos Garriga. La memoria descriptiva del procedimiento consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, está firmada y entregada en Madrid el 10/10/1955, la patente se concedió el 02/12/1955 y el día 01/02/1956 fue publicada su concesión.

adrenocromo se encuentran entre 5 y 8 y estos valores se consiguen variando las proporciones entre el ácido y la sal o hidróxido.

Hay casos en los que es conveniente introducir ciertos iones, como el catión potasio para prevenir el shock en cirugía, para ello se utiliza el carbonato potásico o hidróxido potásico; si se precisa el catión calcio, de tanta importancia para regular la permeabilidad del endotelio vascular, propone aplicar cloruro cálcico u otra sal soluble de calcio; lo mismo se puede aplicar para el catión magnesio u otros metales alcalinotérreos y elementos oligometálicos.

El procedimiento se ilustra con cuatro ejemplos, donde se describen detalladamente tanto las condiciones aplicadas como las cantidades de cada compuesto. Se describen también en la memoria tres ejemplos prácticos de preparación de distintos tampones, como el tampón cítrico-citrato sódico, el tampón acetato sódico-ácido acético y el tampón succinato sódico-ácido succínico de uso, entre otros, en el procedimiento.

000

Posteriormente, en el verano de 1958, Ramón María Ríos Garriga, presentó otra memoria donde describía un “Procedimiento para la obtención de preparados solubles del adrenocromo”, de invención propia⁴⁷¹. El autor comienza la memoria describiendo las propiedades terapéuticas de la semicarbazona del adrenocromo:

“La semicarbazona del adrenocromo posee interesantes propiedades terapéuticas: acorta el tiempo de sangría sin acción coagulante, disminuye la permeabilidad y aumenta la resistencia vascular, tiene acción dinamomuscular porque favorece el metabolismo glucídico del músculo y es capaz de normalizar la presión de la sangre, por lo que es utilizada en el *shock* y como sustituto del plasma sanguíneo. La oxima del adrenocromo está dotada de características parecidas.”

Estos productos son poco solubles en agua, por lo que solo pueden ser empleados en concentraciones muy diluidas, con la desventaja que esto representa en la práctica terapéutica. Ya habíamos visto en patentes anteriores el empleo de agentes solubilizantes, como el salicilato sódico y el benzoato sódico para aumentar su solubilidad⁴⁷². Sin embargo, estos agentes solubilizantes presentan ciertos inconvenientes desde el punto de vista médico ya que son irritantes para los tejidos cuando se administran por vía intramuscular, son tóxicos para el hígado y favorecen las hemorragias al poseer cierta actividad antivitaminas K, antagonizando la actividad de la semicarbazona del adrenocromo y de la oxima del adrenocromo.

El objeto de esta patente no es otro que el de conseguir soluciones concentradas de semicarbazona del adrenocromo y de oxima del adrenocromo de administración oral o parenteral, para lo cual se utiliza como agente solubilizante una sustancia que

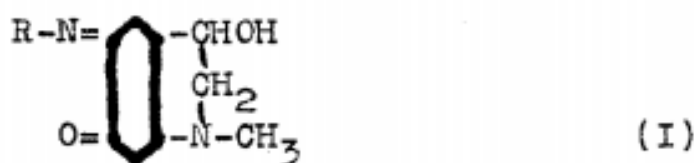
⁴⁷¹ AHOEPM, patente de invención 242.506, solicitada a favor de Ramón María Ríos Garriga, con residencia en Barcelona, Plaza de la Bonanova 6. El procedimiento se expone en una memoria descriptiva de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras, está firmada y registrada con fecha 17/06/1958, la patente se concedió el 20/06/1958 y la resolución se publicó el 16/06/1959.

⁴⁷² Según patente USA-2.581.850, que el propio Ríos Garriga introdujo en España (AHOEPM, patente de introducción 221.210. -*vide supra*-).

elimine los inconvenientes anteriores, esta substancia es el naftilamino(1)-sulfonato sódico(4), o productos de condensación de este con radicales ácidos orgánicos, como el N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4).

El naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) *per se* ya tiene actividad terapéutica como antihemorrágico al acortar el tiempo de sangría y favorecer los mecanismos de la coagulación. Por lo tanto, la combinación de los dos cuerpos no solo permite aumentar la solubilidad de la semicarbazona o de la oxima del adrenocromo, sino que también presenta un sinergismo de acción, consiguiéndose con la combinación un efecto terapéutico superior a la suma de los efectos individuales.

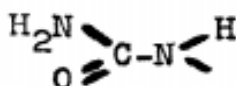
Las distintas proporciones en la combinación de los dos compuestos permite obtener una gama de preparados terapéuticos 'hechos a medida' dependiendo de las necesidades de la patología del paciente. Según la técnica operatoria descrita, las soluciones de adrenocromo se preparan disolviendo en agua un compuesto de fórmula general (I):



en presencia de un compuesto de fórmula general (II):



donde el radical R de la fórmula (I) podría ser un radical $-\text{OH}$ o el radical:



mientras que los radicales de la fórmula (II) podrían ser: R, hidrógeno o un radical de un ácido orgánico alifático de bajo peso molecular, como los ácidos fórmico, acético, propanoico y butanoico, aminoacético, fenilacético, benzoico y salicílico; Y un hidrógeno, metales alcalinos o alcalinotérreos, radicales amino, amido y sales amónicas simples o substituidas orgánicamente.

Las soluciones preparadas de esta forma rinden productos terapéuticos que pueden presentarse al mercado directamente o ser desecadas por evaporación a sequedad o secado por atomización a presión reducida, consiguiéndose una mezcla homogénea de sólidos, que puede ser disuelta fácilmente antes de su aplicación.

Tanto a las soluciones preparadas como las composiciones secas se les puede agregar agentes estabilizantes para el naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) o anestésicos locales como el clorhidrato de dibucaina u otro anestésico conocido para evitar el dolor al ser inyectada intramuscularmente.

De acuerdo con el autor de la memoria, estos productos hemostáticos presentan una toxicidad inferior a la de los compuestos utilizados hasta ese momento; así la DL50 para la semicarbazona del adrenocromo-N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) es de 70 mg frente a la de la semicarbazona del adrenocromo-benzoato sódico que es de 37 mg y a la semicarbazona del adrenocromo-salicilato sódico que es de 45 mg, las tres por kilogramo de ratón, vía endovenosa.

La actividad hemostática de estos nuevos compuestos es muy notable, comprobándose que la semicarbazona del adrenocromo-N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) acorta de modo notable el tiempo de sangría sobre la oreja de conejo, media hora después de la inyección de 50 mg/kg, según se refleja en la tabla:

No.	Tiempo de sangría		Modificación		
	Antes	Después	En segundos	en %	
1	117.5	34.5	-83	71	
2	87.75	37.25	-50.5	58	
3	99	47.75	-51.25	51.8	
4	104.5	42	-62.5	59.8	
Medias aritméticas		102.18	40.35	61.81	60.15
Desviación Standard: + 8.15					

Para facilitar la explicación se describen cinco ejemplos donde se determinan cantidades y condiciones de trabajo.

Pilar Garriga Mas

Pilar Garriga Más, de la que ya nos hemos ocupado con anterioridad al haber presentado una solicitud para obtener una patente de introducción sobre heparina, también estuvo interesada en los derivados del adrenocromo, presentando, con anterioridad a la precedente sobre heparina, una solicitud donde reivindicaba los derechos de explotación sobre un "Procedimiento para la preparación de un líquido substitutivo del plasma sanguíneo"⁴⁷³.

En determinados casos, ante la falta de sangre o de plasma sanguíneo, se pueden utilizar otros líquidos capaces de substituir, al menos temporalmente, a la sangre o al plasma. Entre estas soluciones figuran soluciones de sales minerales, como las soluciones de Ringer, o Ringer-Tyrode, y soluciones de sustancias orgánicas, como la glucosa, goma arábica, polivinil-pirrolidona coloidal, polisacáridos, etc. Sin embargo, estas soluciones presentan ciertos inconvenientes, como la facultad que tienen las primeras en atravesar demasiado fácilmente la pared de los vasos capilares sanguíneos, provocando edema tisular; o los efectos secundarios indeseables de las segundas. Para prevenir estos inconvenientes, se presenta este procedimiento, basado en la observación de que la semicarbazona del adrenocromo aumenta la resistencia de los vasos capilares.

⁴⁷³ AHOEPM, patente de introducción 224.620, solicitada a favor de Pilar Garriga Mas, con domicilio en Barcelona, calle Wagner 3. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de siete hojas, presentada en Madrid el 24/10/1955, la concesión de la patente se produjo el 02/12/1955 y finalmente se publicó el 16/01/1956.

La invención consiste en la preparación de una solución fisiológica a la que se le incorpora una cantidad de monosemicarbazona del adrenocromo suficiente para retener la solución salina dentro de la circulación sanguínea, lo que permite elevar la presión arterial y restablecer los mecanismos de la hemostasia.

La monosemicarbazida del adrenocromo, además de un potente hemostático, es también un estimulante suave de la secreción de corticoides, principalmente cortisona, por la corteza suprarrenal, por lo que estas soluciones permiten, en opinión de la autora, combatir las hemorragias, inhibiendo la permeabilidad vascular, sin actuar sobre la coagulación sanguínea y son eficaces en el tratamiento de los traumatismos consecutivos a las hemorragias y a las quemaduras, sin que presenten, según la solicitante, ningún efecto tóxico ni efectos secundarios, resultando soluciones perfectamente estables, lo que permite que sean conservadas y transportadas en volúmenes reducidos, que serán llevados al volumen y la composición deseada en el momento de su utilización.

La monosemicarbazona del adrenocromo puede ser incorporada a la solución fisiológica en cualquier momento de su preparación; así, este substitutivo del plasma sanguíneo puede prepararse incorporando la monosemicarbazona del adrenocromo a una solución isotónica de cloruro de sodio e incorporando una o varias sales de efecto tampón; o bien la monosemicarbazona del adrenocromo se incorpora, en forma de solución acuosa, a una solución acuosa de sales tampón y la mezcla de estas dos soluciones se adiciona a una solución isotónica de cloruro sódico; o bien la monosemicarbazona del adrenocromo se incorpora a una solución fisiológica previamente tamponada⁴⁷⁴.

La monosemicarbazona del adrenocromo se incorpora a la solución fisiológica tamponada en la proporción de 20-400 gammas/cm³, siendo la más ventajosa a nivel práctico la solución de una concentración de alrededor de 100 gammas/cm³. La técnica operatoria de la preparación de este plasma artificial o substitutivo del plasma sanguíneo queda ilustrada en la memoria con un ejemplo práctico⁴⁷⁵.

Las patentes españolas de medicamentos anticoagulantes, antihemorrágicos y substitutivos plasmáticos: tablas

La revisión llevada a cabo, durante el periodo de tiempo analizado, nos ha permitido recoger quince patentes cuyo contenido está relacionado con estos grupos

⁴⁷⁴ Las sales tampón pueden ser el fosfato ácido sódico-potásico (KNaHPO_4) y el fosfato monopotásico (KH_2PO_4); estas soluciones tampón se preparan por disolución en agua de cantidades estequiométricas de ácido fosfórico y de hidróxidos sódico y potásico.

⁴⁷⁵ En el ejemplo, se diluyen 0,87 g de monosemicarbazona del adrenocromo anhidro en 2 litros de agua caliente, esterilizada a ebullición, se agita hasta completa disolución y sobre esta solución se añaden 25 cm³ de una solución tampón (preparada por disolución de 36,05 g de ácido fosfórico al 85%, 7,4 g de hidróxido sódico y 17,5 g de hidróxido potásico en agua destilada hasta 250 cm³). Sobre esta solución tamponada de semicarbazona del adrenocromo se añaden 86 g de cloruro sódico y se lleva a un volumen de 10 litros con agua destilada, se filtra, se esteriliza y se distribuye en recipientes (Baxters) que se esterilizan en autoclave durante 30 minutos a 110-115° C, para su utilización en transfusiones sanguíneas.

terapéuticos y que presentamos a continuación en una tabla organizada de acuerdo con el número de patente, en orden creciente.

Anticoagulantes, antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	Barcelona	198.878	Procedimiento de preparación de nuevos derivados de ácido octa-naftilamino-4-sulfónico	Invencción
Clúa Valls, José	Barcelona	202.995	Un proceso para la obtención de nuevos productos anticoagulantes	Introducción
<i>Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.</i>	Lamiaco	209.326	Mejoras en el procedimiento de fabricación de derivados de 2-4-dioxo-cromado	Invencción
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	Madrid	216.202	Procedimiento de obtención de compuestos anticoagulantes por condensación de cetonas alfa-beta no saturadas de 4-hidroxi-cumarina	Introducción
Ríos Garriga, Ramón María	Barcelona	221.210	Procedimiento para la obtención de composiciones hemostáticas derivadas del adrenocromo	Introducción
Ríos Garriga, Ramón María	Barcelona	224.060	Procedimiento de síntesis rápida de la semicarbazona del adrenocromo y de sus derivados	Invencción
Ríos Garriga, Ramón María	Barcelona	224.379	Un procedimiento para la preparación de un líquido volémico	Invencción
Garriga Mas, Pilar	Barcelona	224.620	Un procedimiento para la preparación de un líquido substitutivo de plasma sanguíneo	Introducción
Garriga Mas, Pilar	Barcelona	229.288	Procedimiento para la obtención de preparados decolorados de heparina	Introducción
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	Madrid	231.854	Procedimiento de obtención de una cumarina sustituida	Introducción
Ríos Garriga, Ramón María	Barcelona	242.506	Procedimiento para la obtención de preparados solubles del adrenocromo	Invencción
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	Madrid	245.759	Procedimiento de obtención de sales alcalinas de derivados de la 4-hidroxi-cumarina	Invencción
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	Barcelona	247.438	Procedimiento de preparación de derivados terapéuticamente activos de la ciclo-hexa-dienol-4-ona-1	Invencción
<i>Zeltia S.A.</i>	Madrid [oficinas]	248.855	Procedimiento para la obtención de sodio-warfalina cristalina	Introducción
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	Madrid	249.878	Procedimiento de obtención y estabilización de compuestos anticoagulantes hidrosolubles	Introducción

Anticoagulantes, antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	198.878	21/07/1951	15/09/1951	16/10/1951
Clúa Valls, José	202.995	03/04/1952	16/10/1952	16/11/1952
<i>Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A. [FAES]</i>	209.326	16/05/1953	19/10/1953	01/12/1953
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	216.202	28/06/1954	06/12/1954	16/01/1955
Ríos Garriga, Ramón María	221.210	14/04/1955	13/07/1955	01/11/1955
Ríos Garriga, Ramón María	224.060	21/09/1955	02/12/1955	16/01/1956
Ríos Garriga, Ramón María	224.379	10/10/1955	02/12/1955	16/01/1956
Garriga Mas, Pilar	224.620	24/10/1955	02/12/1955	16/01/1956
Garriga Mas, Pilar	229.288	18/06/1956	20/07/1956	16/10/1956
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	231.854	10/11/1956	24/01/1957	01/03/1957
Ríos Garriga, Ramón María	242.506	17/06/1958	20/06/1958	16/06/1959
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	245.759	03/12/1958	09/12/1958	01/03/1959
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	247.438	04/02/1959	25/04/1959	16/06/1959
<i>Zeltia S.A.</i>	248.855	21/04/1959	25/04/1959	16/09/1959
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.</i>	249.878	05/06/1959	20/06/1959	01/10/1959

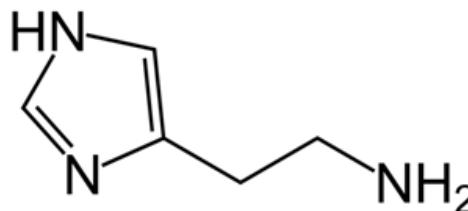
Clasificación de las patentes de anticoagulantes, antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Anticoagulantes	8 [53,33 %]
1.a. Heparina	1
1.b. Derivados cumarínicos	7
2. Antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos	7 [46,67 %]
2.a. Derivados del ácido octo-naftilamino-4-sulfónico	1
2.b. Derivados de la ciclohexadienol-4-ona-1	1
2.c. derivados del adrenocromo	5
Total	15

6. Antihistamínicos

La histamina es una amina imidazólica (aminoetil-imidazol) que está presente en todos los tejidos del cuerpo humano, fue sintetizada, por razones puramente químicas, por primera vez, en 1907, por el químico y médico alemán Adolf Otto Reinhold Windaus (1876-1959) y su equipo en la Universidad de Göttingen, donde fue profesor⁴⁷⁶.



Adolf Otto Reinhold Windaus (1876-1959)
Biblioteca de la Universidad de Göttingen



Fórmula estructural de la histamina
(aminoetil-imidazol)

Fue después de asistir, en 1907, al Congreso Internacional de Fisiología en Heidelberg cuando el médico, fisiólogo y farmacólogo británico Henry Hallet Dale (1875-1968) decidió dar los primeros pasos para estudiar la actividad y el papel de la histamina, fue él quien introdujo el nombre de histamina y consiguió aislarla de extractos de cornezuelo del centeno, demostrando sus propiedades como estimulante uterino, publicando sus resultados en 1910⁴⁷⁷.

También en 1910, D. Ackerman y F. Kutscher, profesores de la Universidad de Würzburg, describieron la obtención de histamina, por descarboxilación, a partir del aminoácido histidina, mediante un proceso de descomposición bacteriana⁴⁷⁸. En aquella época, los investigadores pensaban que la histamina estaba presente en extractos de tejidos como resultado de una acción bacteriana, pero que no tenía ninguna función fisiológica en el cuerpo humano. Sin embargo, los trabajos del fisiólogo y bioquímico canadiense Charles Herbert Best (1899-1978), aislando histamina de extractos de hígado bajo condiciones que excluían la descomposición bacteriana desmentían esta teoría⁴⁷⁹.

⁴⁷⁶ A Adolf Otto Reinhold Windaus le fue otorgado el Premio Nobel de Química en 1928 por sus investigaciones sobre la constitución de los esteroides y su relación con las vitaminas. WINDAUS, A.O.; VOGT, W. "Synthese des Imidazoläthylamins". *Chemische Berichte*, 40: 3691-3695. Berlin, 1907.

⁴⁷⁷ Henry Hallett Dale compartió con Otto Loewi el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1936 por sus descubrimientos sobre la relación entre la transmisión química y los impulsos nerviosos. (Cf. DALE, H.H.; BARGER, G. "The presence in ergot and physiological activity of beta-imidazoleethylamine: preliminary communication". *The Journal of Physiology*, 40: 38-40. London, 1910. Un análisis de sus logros en SNEADER, Walter. "Histamine and the classic antihistamines". *Drug News Perspectives*, 14(10): 618-624. New York, 2001).

⁴⁷⁸ ACKERMANN, D.; KUTSCHER, F. "Untersuchungen über die physiologische Wirkung einer secalbase und des Imidazolethylamins". *Zeitschrift für Biologie*, 54: 387. München, 1910.

⁴⁷⁹ BEST, C.H.; DALE, H.H.; DUDLEY, H.W.; THORPE, W.V. "The nature of the vasodilator constituents of certain tissues". *The Journal of Physiology*, 62: 397-417. London, 1927.

El reconocimiento de la producción de histamina y de su papel fisiológico en el cuerpo humano fue el resultado de un largo proceso de casi 20 años y de numerosos trabajos de investigación desde que su molécula fuera sintetizada químicamente en 1907. En 1927, el médico cardiólogo galés Thomas Lewis (1881-1945) publicó el resultado de sus trabajos sobre la respuesta inflamatoria de la piel, estableciendo, que había unas sustancias químicas que se liberaban localmente como respuesta a una lesión sobre la piel, a modo de factores mediadores de la inflamación ante estímulos traumáticos e incluso por la reacción frente a un antígeno o proteína antigénica, esta sustancia fue identificada como histamina⁴⁸⁰.

Trabajando sobre el papel de la histamina y su fisiología en el organismo, los científicos del Instituto Pasteur de París, Daniele Bovet (1907-1992) y Ernest Fourneau (1872-1949), sintetizaron el primer antihistamínico en 1930, fue el compuesto *Piperoxan*, que demostró tener una leve actividad antihistamínica; sus trabajos se publicaron en 1933⁴⁸¹; posteriormente una alumna de Daniele Bovet, Anne Marie Staub (1914-2012), al validar otros compuestos, previamente aislados por Ernest Fourneau con actividad antihistamínica, publicó el primer estudio en el que se ponía de manifiesto la relación entre la estructura y la actividad de los antihistamínicos, este artículo, editado en 1939, fue un hito importante de cara al desarrollo de nuevos compuestos con actividad antihistamínica⁴⁸².

La industria farmacéutica fue capaz de tomar el testigo logrando obtener el primer antihistamínico utilizado en clínica, la fenbenzamina (*Antergan*), sintetizado por Mosnier en *Rhône-Poulenc* y evaluado farmacológicamente por B. N. Halpern (1904-1978) en 1942⁴⁸³. Al año siguiente, en 1943, George Rieveschl y Wilson Huber, de la Universidad de Cincinnati (Ohio), aislaron un nuevo antihistamínico, la difenhidramina (*Benadryl*)⁴⁸⁴. George Rieveschl vendió los derechos de su patente a la compañía farmacéutica *Parke Davis* (Detroit, Michigan), recibiendo un 5% como *royalties* sobre todas las ventas de los primeros 17 años, más tarde, el propio Rieveschl fue director del departamento de investigación de *Parke-Davis*.

Después de la II Guerra Mundial, en 1946, los científicos del Laboratorio *Ciba* en New Jersey, dirigidos por Carl Djerassi, patentaron tripelenamina (*Pyribenzamina*). Posteriormente Paul Charpentier y su equipo, desde los laboratorios *Rhône-Poulenc*, sintetizaron prometazina (*Fenergan*)⁴⁸⁵, un antihistamínico, estructuralmente diferente,

⁴⁸⁰ LEWIS, Thomas. *The Blood Vessels of Human Skin and their Responses*. London: Shaw and sons, 1927

⁴⁸¹ FOURNEAU, Ernest; BOVET, Daniele. "Recherches sur l'action sympathicolytique d'un nouveau derive du dioxane". *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 46: 178-191. Paris, 1933.

⁴⁸² STAUB, Anne Marie. "Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine". *Annales de l'Institut Pasteur*, 63: 400-436; 485-524. Paris, 1939.

⁴⁸³ HALPERN, B.N. "Les antihistaminiques de synthèse: Essais de chimotherapie de états allergiques". *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 68: 339-408. Paris, 1942. Mosnier, patentaría el producto en 1943 (patente francesa 913.161)

⁴⁸⁴ El producto fue patentado por George Rieveschl (patente USA-2.567.351).

⁴⁸⁵ CHARPENTIER, Paul. "The constitution of 10-(dimethylaminopropyl)-phenothiazine". *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales*, 225: 306-308. Paris, 1947.

derivado de la fenotiazina⁴⁸⁶, químicamente relacionado con un depresor del sistema nervioso central, la clorpromazina⁴⁸⁷.

Los antihistamínicos resultaron muy útiles para tratar las afecciones alérgicas, en patologías como la fiebre del heno, urticarias o rinitis. Estos compuestos producían somnolencia y sedación como efectos colaterales o secundarios, por ello muchos laboratorios centraron sus investigaciones en obtener nuevos compuestos antihistamínicos no sedantes; en esta línea, se formuló, en 1946, el dimenhidrinato (*Biodramina*), una nueva sal obtenida por incorporación a la difenhidramina de un estimulante suave, un derivado de la teofilina; este trabajo de síntesis se llevó a cabo por los químicos de *Searle* en Chicago, y se comenzó a evaluar, como un agente antialérgico, en la Johns Hopkins University por Leslie Gay, de modo casual, registraron que uno de los pacientes incluidos en el estudio comentó que tras la ingesta del nuevo compuesto, no experimentó los mareos cinéticos que habitualmente sufría cuando viajaba en coche, esta observación fue posteriormente corroborada por otros pacientes y confirmada en un estudio doble ciego que se desarrolló en 1947, con los marineros de un barco con destino a Europa⁴⁸⁸. Estos trabajos fueron publicados por L. Gay y su colaborador P. Carling en 1949⁴⁸⁹. Posteriormente *Pfizer* desarrolló otro antihistamínico estudiado en la *UCB Pharmaceutical* en Bélgica, la mezlicina, con actividad terapéutica frente al mareo cinético, y al igual que el dimenhidrinato, también se utilizaron con éxito para el tratamiento de los vértigos.

⁴⁸⁶ La fenotiazina ya era conocida desde comienzos del siglo XX y era utilizada en medicina humana y veterinaria, así como en agricultura por sus propiedades anti-helmínticas frente a nematodos. Después de la II Guerra Mundial, los esfuerzos de los investigadores de Rhône Poulenc iban dirigidos a encontrar nuevos antimaláricos derivados de la fenotiazina, análogos del azul de metileno. En este sentido, en la división 'Specia' de los laboratorios *Rhône Poulenc*, destinada a investigación, sintetizaron un gran número de aminoalquilderivados de la fenotiazina, cuya actividad antimalárica resultó baja; sin embargo, estudios externos realizados por D. Bovet y B. Halpern, demostraron que muchos de estos compuestos presentaban actividad antihistamínica, como la promazina, y sobre todo la prometazina, desarrolladas por los laboratorios *Rhône-Poulenc-Specia*. La prometazina se comercializó como medicamento antialérgico al final de la década de los años 1940. La observación de las propiedades sedativas e hipnóticas de la prometazina, sirvió de punto de partida para la obtención de nuevos compuestos, en esta línea, Paul Charpentier sintetizó en 1950 la clorpromazina, un medicamento neuroléptico antipsicótico que supuso una verdadera revolución en el campo de la psiquiatría (FROTA, Leopoldo Hugo. *Cinçenta anos de medicamentos antipsicóticos em Psiquiatria*. Río de Janeiro: L.H. Frota. 2003; cf. pág. 14).

⁴⁸⁷ LANDAU, Rhalph; ACHILLADELIS, Basil; SRIABINE, Alexander (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage Press, 1999 (cf. págs. 229-233).

⁴⁸⁸ El laboratorio *Searle* realizó este ensayo en un barco de transporte de tropas, el *General Ballou*, que partió del puerto de Nueva York con destino al de Bremerhaven, en Alemania, el 27 de noviembre de 1947. Se hicieron dos grupos, a los integrantes del primero se les administró el medicamento y a los del segundo un placebo. El resultado fue que del grupo que recibieron el medicamento solo se marearon un 4%, mientras que en el grupo que recibió el placebo, se marearon un 25%; además de los 389 soldados que sufrieron mareos, todos excepto 17, se recuperaron a las dos horas de serles administrado el fármaco. Todos sufrieron somnolencia como efecto secundario (RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008; cf. pág. 233).

⁴⁸⁹ GAY, L.N.; CARLING, P.E. "The prevention and treatment of motion sickness, and seasickness". *Science*, 109: 359. Washington DC., 1949.

En el empeño por obtener nuevos compuestos antihistamínicos no sedantes se desarrollaron los trabajos de muchos laboratorios farmacéuticos, consiguiéndose nuevas moléculas exentas, en mayor o menor medida, de efectos sedantes, tales como la clorfeniramina, sintetizada en 1951, por N. Sperber y su equipo de investigadores en la *American Schering Corporation*, resultando un buen antihistamínico que presentaba menor actividad sedante que cualquiera de los que se disponía hasta el momento.

Las propiedades sedantes que presentaban muchos de los antihistamínicos de la primera generación, fueron tenidas en cuenta por varias empresas farmacéuticas, que supieron aprovechar precisamente esta cualidad de los antihistamínicos con propósitos terapéuticos, buscando compuestos antihistamínicos en los que prevaleciera la actividad sedante, así la *UCB Pharmaceutical Corporation* en Bélgica desarrolló la hidroxizina (*Atarax*) en 1956, que fue utilizado como un tranquilizante suave para el tratamiento de la ansiedad y del estrés emocional.

Las patentes españolas de antihistamínicos

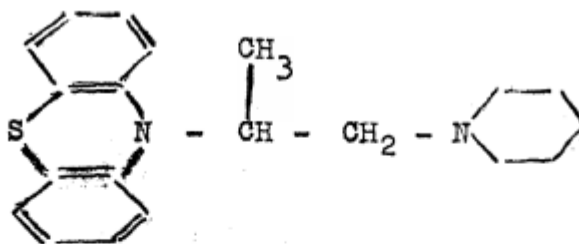
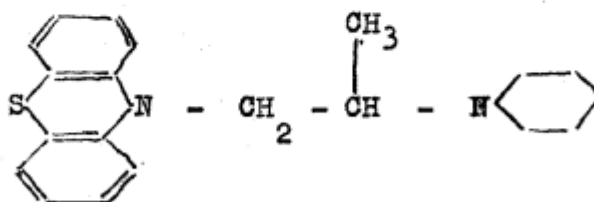
En el periodo de tiempo sobre el que hemos trabajado, sólo hemos encontrado tres patentes relacionada con este grupo terapéutico, solicitadas por autores españoles.

Ramón Matabosch Castell

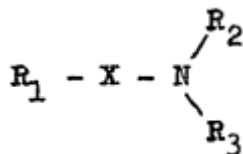
En mitad de la década de 1950, un químico Ramón Bosch Castell, reivindicó los derechos de explotación sobre un “Nuevo procedimiento de obtención de aminoalkilfenotiazina”⁴⁹⁰. El método propuesto permitía obtener amino-alkilfenotiazinas, compuestos dotados de un alto poder antihistamínico y por ello utilizados como fármacos.

Los métodos de obtención previos, basados en la reacción entre fenotiazina y cloruros de amino-alkilos en presencia de agentes básicos de condensación, tales como amidas alcalinas, resultan difíciles desde el punto de vista técnico y forman productos inestables y explosivos; además los cloruros de amino-alkilo pueden dar dos formas isómeras; así, por reacción entre α -piperidino- β -cloropropano y fenotiazina, se obtiene una mezcla de dos isómeros:

⁴⁹⁰ AHOEPM, patente de introducción 227.433, solicitada, por diez años, por Ramón Matabosch Castell, domiciliado en Barcelona, en la calle Mallorca 288. El procedimiento queda descrito y reivindicado en una memoria de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara. La solicitud se presentó el 03/03/1956.

10-[α -(N-piperidino)-propyl- β] -fenotiazina.10-[β -(N-piperidino)-Propyl- α] -fenotiazina.

Con el procedimiento que se reivindica, se obtienen productos de fórmula general:



donde R_1 está unido a X en posición 10, siendo eventualmente un núcleo de fenotiazina sustituido en otra posición distinta de la 10; X es una cadena carbonada lineal o ramificada; R_2 es un grupo alkilo y R_3 un hidrógeno, o bien ambos grupos alkilo o bien anillos heterocíclicos con un átomo de nitrógeno.

El procedimiento consiste en que una 10-(oxialkil)-fenotiazina, sustituida o no en otra posición distinta de la 10, se transforma en una halógeno-alkil-fenotiazina que se hace reaccionar con una mono- o dialkilamina con un núcleo conteniendo un átomo de nitrógeno o con otra composición heterocíclica de similar composición conteniendo al menos un átomo de nitrógeno en el núcleo. Para facilitar la comprensión del proceso, el autor describe varios ejemplos ilustrativos⁴⁹¹.

⁴⁹¹ En el primero de ellos se toman 5 g de 10-(β -oxipropil)-fenotiazina, se disuelven en 10 cm³ de cloroformo y se añaden 10 g de tribromuro de fósforo; se hierve la mezcla durante una hora, después se enfría y se lava la solución de cloroformo con una solución de bisulfito sódico y luego con agua; después se seca sobre cloruro cálcico y se evapora a sequedad hasta obtener una masa cristalina blanca formada por 10-(β -bromopropil)-fenotiazina, la cual se disuelve en 25 cm³ de benceno, se añaden 10 g de piperidina y 1 g de cobre en polvo, se calienta hasta 100° C, bajo presión, durante 48 horas; finalmente se enfría y se filtra el precipitado de bromhidrato de piperidina y se lava la solución con agua, se seca sobre cloruro de calcio de nuevo; a la solución bencénica, se añade la suficiente cantidad de ácido oxálico en éter hasta que no se obtenga más precipitado de oxalato de piperidina, la solución que queda se cristaliza en acetona y se obtiene el 10-[β -(N-piperidino)-propil]-fenotiazina.

Según el solicitante, siguiendo el procedimiento descrito se pueden obtener los siguientes compuestos:

- 10-[β -(N-pirrolidil)-propil]-fenotiazina
p.eb.= 155-160° (0,1 mm Hg)- Su clorhidrato,
p.f. = 192-193°.
- 10-[β -dimetilamino-propil]-fenotiazina
p.eb.= 158-160° (0,2 mm Hg). p.f. = 59-60°.
- 10-[β -(N-piperidino)-etil]-fenotiazina
p.eb.= 24° (0,3-0,4 mm Hg). p.f. 43-44°.
- 10-[β -dimetilaminoetil]-fenotiazina.
p.eb.= 160-165° (0,2 mm Hg).
- 10-[γ -(N-piperidino)-propil]-fenotiazina
p.eb.= 245-248° (0,5 mm Hg).
- 3-metoxi-10-(γ -dimetilaminopropil)-fenotiazina
p.eb.= 236-239° (0,25 mm Hg).
- 10-[β -(N-morfolino)-etil]-fenotiazina
p.eb.= 188-190° (0,1 mm Hg). p.f.= 73-75°.
- 10-(β -ciclohexilamino-etil)-fenotiazina
p.eb.= 199-201° (0,7 mm Hg).
- 10-[β -(N-tiomorfolino)-propil]-fenotiazina
p.eb.= 165-170° (0,05 mm Hg).
- 3-metoxi-10-[β -(N-morfolino)-propil]-fenotiazina
p.eb.= 220-230° (0,5 mm Hg).

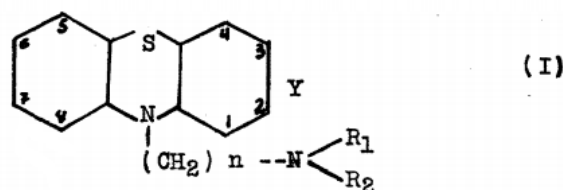
Sociedad Española de Especialidades Farmaco-Terapéuticas S.A.

Acababa de comenzar 1957 cuando los responsables de investigación de la *Sociedad Española de Especialidades Farmaco-Terapéuticas S.A.*, entregaron la documentación precisa para solicitar, ante el Registro de la Propiedad Industrial, una patente que protegiera un "Procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos azufrados"⁴⁹², fruto de su propia invención.

En el segundo ejemplo, se parten de 4 g de 10-(β -oxietil)-fenotiazina, que se disuelven en 10 cm³ de tetracloruro de carbono, se añaden 10 g de tribromuro de fósforo, se pone la mezcla a hervir en baño María durante 45 minutos, la solución obtenida se enfría y se lava con solución de bisulfito de sodio y agua y se seca después sobre sulfato sódico, evaporándose a continuación a sequedad. El 10-(β -bromoetil)-fenotiazina obtenido se disuelve en 30 cm³ de tolueno y se añaden 8 g de pirrolidina, se calienta y se mantiene a 110° C durante 60 horas; después se enfría y se lava la solución de tolueno con una solución muy diluida de sosa y luego con agua. Se decanta el tolueno y el residuo se destila al vacío, separándose la fracción que pasa entre los 142 y 145° C a la presión de 0,1 mm de mercurio, la que está formada por 10-[β -(N-pirrolidina)-etil]-fenotiazina.

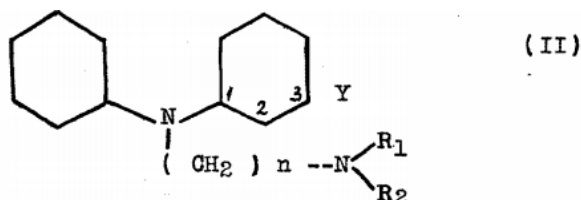
⁴⁹² AHOEPM, patente de invención 232.936, solicitada por la firma *Sociedad Española de Especialidades Farmaco-Terapéuticas S.A.*, cuya razón social residía en Barcelona, Avenida de San Antonio María Claret 173. La memoria descriptiva consta de cinco hojas foliadas y escritas por una sola cara. El registro de patente se inició el 10/01/1957, la patente se concedió el 2/03/1957 y se publicó el 16/05/1957.

El objeto de esta patente es la preparación de compuestos orgánicos azufrados del tipo de la fenotiazina, sustituidos en N y en posición 2, según la fórmula general:



Y puede ser un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo alquílico o arílico; n puede ser 1, 2, 3 ó 4; R₁ y R₂ pueden ser radicales alquílicos de uno, dos o tres átomos de carbono, iguales o distintos.

La novedad que ofrece este procedimiento es la de partir de difenilaminas (II) previamente sustituidas en N y en posición 2, o meta, con los grupos que interesan, o bien con grupos que pueden ser transformados en una segunda fase en las funciones de la fórmula (I) ⁴⁹³



Estas difenilaminas sustituida, se transforman en compuestos cíclicos azufrados fenotiazínicos, mediante reacción en caliente con azufre o con cloruro de azufre, o mediante la asociación de ambos.

Laboratorio Casa SEGALÁ S.A.

Con fecha 26 de junio de 1957, encontramos la única patente solicitada sobre antihistamínicos en el periodo que media entre el 1 de abril de 1939 y el 22 de julio de 1959; se trata de "Un procedimiento de fabricación de maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano", solicitado a favor del *Laboratorio Casa Segalá S.A.* ⁴⁹⁴

Dado el interés creciente que los antihistamínicos despertaban en el momento, los solicitantes presentan un novedoso procedimiento, fruto de su invención, para obtener una nueva droga antihistamínica, el maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano, por condensación de 2-bromopiridina, p-clorofenil-acetonitrilo y clorhidrato de dimetilcloroetilamina, todos productos asequibles en el mercado español.

⁴⁹³ Las difenilaminas sustituidas (II), se pueden sintetizar por medio de métodos conocidos en química general; los autores remiten a los procedimientos descritos por GILMAN, Henry; SHIRLEY, David A. "Some Derivatives of Phenothiazine". *Journal of the American Chemical Society*, 66 (6): 888-893. Washington, 1944.

⁴⁹⁴ AHOEPM, patente de invención 236.259, solicitada por veinte años para España y sus posesiones a favor de *Casa SEGALA S.A.*, con domicilio social en Barcelona, Rambla de las Flores 98. El procedimiento se describe en una memoria de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Madrid a 26/06/1957; la patente se concedió el 04/11/1957 y se publicó el 01/03/1958.

Después de describir la preparación de los tres productos citados, necesarios para la reacción de condensación; inician la descripción del procedimiento de fabricación del maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano, para ello ponen en un reactor provisto de agitación y reflujo 60 partes de p-clorofenil-acetonitrilo, 63 partes de 2-bromopiridina y 175 partes de tolueno, se mezclan y agitan y se va añadiendo lentamente 30 partes de amiduro sódico, cuidando de que la temperatura no exceda de los 30º C, después se calienta a 40º C y se mantiene a esta temperatura durante una hora, se calienta a continuación hasta 120º C y se mantiene durante otra hora. La mezcla, una vez fría, se deja en reposo durante 24 horas, al cabo de las cuales se le va añadiendo, poco a poco, agua en cantidad suficiente para destruir el exceso de amiduro sódico. Se separa la capa acuosa por decantación y se destila el disolvente a vacío.

El residuo formado por p-clorofenil-piridil acetonitrilo destila a 165º C y 3 mm de presión; a continuación se toman 87 partes de este producto y se llevan a un reactor con agitación, se añaden 60 partes de benceno y 69 partes de dimetilcloroetilamina y poco a poco 11 partes de amiduro sódico mezclado con 240 partes de benceno; la temperatura no debe superar los 40º C, llegados a estos 40º C, mantener durante una hora, a continuación llevar a ebullición y mantener durante dos horas, al cabo de las cuales se deja enfriar hasta el día siguiente. Se añade agua para eliminar el exceso de amiduro, se decanta la capa bencénica, se seca mediante sulfato sódico anhidro y se evapora el benceno por destilación a presión normal.

El residuo obtenido destila a 184-187º C a 3 mm de presión y está constituido por 4-dimetilamino-2-p-clorofenil-2-piridil butanonitrilo. Se toman 10 partes de este producto y en un reactor provisto de agitación, reflujo y dispositivo de salida de gases, se añaden lentamente 40 partes de ácido sulfúrico al 75%, evitando que la temperatura se eleve demasiado, después ya se eleva la temperatura a 140º C y se mantiene en este punto, agitando hasta que cese el desprendimiento de anhídrido carbónico. Se enfría con hielo hasta alcanzar los 5º C y se neutraliza con amoníaco hasta reacción alcalina. Se extrae con éter, se separa la capa acuosa y se lava la capa etérea con sulfato sódico anhidro. Se evapora el éter y el residuo obtenido se destila a 139-143º C y a 3 mm de presión, después cada 9 partes de dicho residuo se disuelve en dos partes de alcohol absoluto caliente. Se deja enfriar la mezcla y se añaden 25 partes de éter seco. Se deja una noche en la nevera para que cristalice el maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano el cual se filtra y lava con éter seco. Finalmente se deseca el producto en un desecador de vacío.

Las patentes españolas de medicamentos antihistamínicos: tablas

La revisión llevada a cabo en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, durante el periodo de tiempo objeto de estudio, solamente nos ha permitido recoger tres patentes cuyo contenido está relacionado con los medicamentos antihistamínicos:

Antihistamínicos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Matabosch Castells, Ramón	Barcelona	227.433	Nuevo procedimiento de obtención de amino-alkil-feno-atiazina	Introducción
<i>Sociedad Española de Especialidades Farmaco-Terapéuticas S.A.</i>	Barcelona	232.936	Procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos azufrados	Inención
<i>Segalá S.A.</i>	Barcelona	236.259	Un procedimiento de fabricación de maleato del 3-p-cloro-fenil-3-piripil-1-dimetil-amino-propano	Inención

Antihistamínicos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Matabosch Castells, Ramón	227.433	03/03/1956	24/03/1956	16/05/1956
<i>Sociedad Española de Especialidades Farmaco-Terapéuticas S.A.</i>	232.936	10/01/1957	02/03/1957	16/05/1957
<i>Segalá S.A.</i>	236.259	26/06/1957	04/11/1957	01/03/1958

Clasificación de las patentes de antihistamínicos	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Amino-alkil-fenotiazina	2
2. Maleato del 3-p-cloro-fenil-3-piripil-1-dimetil-amino-propano	1
Total	3

7. Antisépticos y desinfectantes

El término antiséptico, de manera coloquial, se refiere a aquellos compuestos que se oponen a la sepsis o putrefacción. Más de acuerdo con la terminología empleada en el lenguaje médico, se distingue entre antisépticos y desinfectantes. Se denominan antisépticos a los productos biocidas que, aplicados a los tejidos vivos, piel, mucosas o heridas, destruyen los microorganismos o inhiben su reproducción. Los desinfectantes serían aquellos compuestos biocidas que, aplicados sobre objetos inanimados, eliminan los microorganismos y ayudan a impedir las infecciones. Aunque el objetivo es el mismo, las condiciones de uso entre unos y otros varían notablemente, ya que un buen desinfectante puede no ser adecuado como antiséptico, pues podría lesionar los tejidos. Los agentes esterilizantes son aquellos que consiguen la destrucción de todo microorganismo, sean bacterias, esporas, virus, parásitos u hongos.

Incluso antes del conocimiento de lo que era el proceso infeccioso y del descubrimiento de las bacterias, ya se utilizaban sustancias desodorantes, los primeros germicidas, al asociarse el mal olor desprendido por las heridas con la putrefacción y la enfermedad⁴⁹⁵. En 1825 se empezó a utilizar el hipoclorito de sodio para tratar heridas infectadas y para purificar el agua de bebida; posteriormente se empleó el fenol con los mismos fines.

En 1847, el tocólogo húngaro de origen alemán Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865), pionero en el desarrollo y aplicación de la antisepsia, hizo algunas observaciones muy interesantes sobre la fiebre puerperal; en el periodo en el que Semmelweis estuvo trabajando en el Hospital Obstétrico de Viena, comprobó una tasa de mortalidad por sepsis puerperal notablemente más elevada en aquellas salas donde los estudiantes de medicina, justo después de realizar prácticas de anatomía con cadáveres, atendían y exploraban a las mujeres parturientas sin apenas lavarse las manos, Semmelweis concluyó que los estudiantes transportaban partículas cadavéricas e instituyó un procedimiento de lavado por inmersión de las manos de estudiantes y médicos en una solución de hipoclorito cálcico después de la realización de autopsias a los cadáveres y antes de examinar a las parturientas. Semmelweis publicó sus trabajos sobre la etiología, el concepto y la profilaxis de la fiebre puerperal en 1861⁴⁹⁶.

Posteriormente, el cirujano inglés y profesor en la Universidad de Glasgow, Joseph Lister (1827-1912), tras observar la alta mortalidad que las heridas quirúrgicas causaban en los hospitales, aunó las conclusiones de Ignaz Philipp Semmelweis con los conceptos, entonces recientemente difundidos, de Louis Pasteur sobre las infecciones, y planteó el origen bacteriano de la infección en las heridas quirúrgicas, proponiendo el uso del fenol o ácido fénico como método antiséptico en cirugía, para lavar el instrumental, las manos de los cirujanos e incluso las heridas abiertas. Si bien hubo algún problema, sobre todo en las heridas, por la toxicidad del fenol, Lister contribuyó a

⁴⁹⁵ GOTH, Andrés. *Farmacología médica. Principios y conceptos* [6ª edición]. México: Interamericana, 1973 (cf. págs. 600-604).

⁴⁹⁶ SEMMELWEIS, Ignaz-Philipp. *Die Aetiologie der Begriff und die prophylaxis des kindbettfiebers*. Pest / Wien / Leipzig: C.A. Hartleben's Verlags Expedition, 1861.

reducir, en gran medida, el número de muertes por infecciones post-quirúrgicas; publicó el resultado de sus observaciones en 1867⁴⁹⁷.

A partir de 1880, Robert Koch empezó a utilizar cloruro mercuríco o sublimado con la idea de matar a los gérmenes causantes de las enfermedades infecciosas con un agente químico. A comienzos del siglo XX, Paul Erlich, con sus balas mágicas, el salvarsán y neosalvarsán, introduce un nuevo concepto de antisepsia quimioterápica; posteriormente será relevante el descubrimiento de las sulfamidas por Domagk y el comienzo de la era antibiótica, a partir del descubrimiento de la penicilina por Fleming⁴⁹⁸.

Los antisépticos y desinfectantes de uso más común podemos clasificarlos del siguiente modo:

- Modificadores de la tensión superficial, son compuestos con grupos hidrófilos y grupos hidrófobos, que alteran las membranas celulares de los microorganismos, en este grupo distinguimos:
 - Antisépticos aniónicos: son jabones y detergentes, como el laurilsulfato sódico y el etasulfato sódico.
 - Antisépticos catiónicos, presentan un grupo hidrófilo que suele ser un amonio cuaternario; en este grupo se incluyen el cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio y cloruro de benzetonio.
- Fenoles, como el propio fenol, también denominado alcohol fenílico o ácido fénico, y sus derivados como el hexaclorofeno, las soluciones jabonosas de cresol, resorcina y timol.
- Compuestos halogenados, como la tintura de yodo y la povidona yodada o el hipoclorito sódico y la cloramina, también incluimos aquí la clorhexidina, un antiséptico del grupo de las biguanidas.
- Agentes oxidantes, entre otros el peróxido de hidrógeno o agua oxigenada, el permanganato potásico, el peróxido de cinc y el perborato de sodio.
- Alcoholes, entre ellos el alcohol etílico y el alcohol isopropílico.
- Aldehidos, el formaldehído al 40% constituye el formol.
- Derivados metálicos: son antisépticos que contienen metales, como
 - Mercurio: cloruro mercuríco, la pomada de óxido amarillo de mercurio y los derivados orgánicos del mercurio, entre los que se incluye timerosal ('Mertiolate'), nitromersol ('Metafen') y merbromin ('Mercurocromo').
 - Plata: el nitrato de plata y la sulfadiazina argéntica.
 - Cinc: la pomada de sulfato de cinc y la pomada de óxido de cinc
- Nitrofuranos: la nitrofurazona ('Furacin') en pomadas o en soluciones.
- Ácidos: el ácido benzoico y el ácido salicílico, solos o asociados, como en la pomada de Whitfield, que es una mezcla de ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%, útil como fungistático para el tratamiento de micosis de los pies, el ácido mandélico y la metenamina, utilizados como antisépticos urinarios.

⁴⁹⁷ LISTER, Joseph. "On the antiseptic principle of the practice of surgery". *The British Medical Journal*, 21(2): 246-248. London, 1867.

⁴⁹⁸ BALLESTEROS MORENO, E. "Fármacos antisépticos". En: Benigno Lorenzo-Velázquez (coord.) *Farmacología y su proyección a la clínica* [13ª edición]: 859-872. Madrid: Oteo.

- Derivados fenotiazínicos: la fenotiazina, conocida desde comienzos del siglo XX y utilizada en medicina humana y veterinaria, así como en agricultura por sus propiedades anti-helmínticas frente a nemátodos.

Las patentes españolas de antisépticos y desinfectantes

A través de nuestra revisión en el AHOEPM hemos recogido 20 patentes relacionadas con este grupo terapéutico. De acuerdo con su contenido, podemos clasificarlas del siguiente modo:

1. Hexametil-eno-tetramina.
2. Compuestos halogenados: yodo.
3. Extractos vegetales aromático-desinfectantes.
4. Perborato de aluminio.
5. Peróxido de hidrógeno o agua oxigenada.
6. Fenotiazina.
7. Alcohol etílico.
8. Derivados con mercurio.
9. Jabones medicinales y otros antisépticos.

7.1. Hexametil-eno-tetramina

Emir Luis D'Asteck Callery

El químico Emir Luis D'Asteck Callery⁴⁹⁹ presentó, en junio de 1939, 'Año de la Victoria', una patente de invención relativa a un "Procedimiento de obtención de un producto industrial a base de hexametenotetramina"⁵⁰⁰. La hexametil-eno-tetramina, también denominada urotropina o metenamina, además de otras aplicaciones industriales, se ha utilizado con fines terapéuticos por sus propiedades como antiséptico de las vías urinarias y biliares.

El procedimiento consiste en saturar con NH_3 anhidro una solución de oximetileno (CH_2O), en presencia de una sustancia catalítica, como el cloruro de aluminio. Una vez completada la reacción y obtenida la saturación, el producto obtenido se evapora, en un evaporador de corriente, hasta la obtención de un producto seco que se corresponde con la hexa-metil-tetramina. El autor reivindica el empleo industrial de la hexa-metil-eno-tetramina como combustible, en sustitución del alcohol sólido o metaldehído.

⁴⁹⁹ Este autor tuvo una amplia presencia en el registro español de patentes, tanto antes como después del conflicto bélico; sus patentes relativas a la radiactividad han sido analizadas por HERRÁN, Néstor. "La radioactivitat a les patents d'invenió espanyoles, 1900-1929". *Actes d'Història de la Ciència i de la Tècnica*, nova època, 2(2): 99-109. Barcelona, 2009.

⁵⁰⁰ AHOEPM, patente de invención 144.769, solicitada a favor de Emir Luis D'Asteck Callery, vecino de Madrid, con domicilio en Maldonado 25. La memoria, que está firmada en "Madrid a 23 de junio de 1939. Año de la Victoria", describe el procedimiento en un folio escrito a máquina, acompañado de un dibujo con el esquema de la instalación. La solicitud está entregada y registrada con fecha 24/06/1939, la patente se concedió el 25/11/1939 y se publicó el 01/01/1940; la patente caducó el 01/01/1944, al no haber sido puesta en práctica; en ese documento, el solicitante figura como Emir Hassan Aloysius d'Asteck-Callery.

Carlos Velasco Corral

A finales de 1941, Carlos Velasco Corral solicitó la protección de patente para un “Procedimiento para la obtención de urotropina (hexametenotetramina) y como productos intermedios cloruro amónico y sulfato sódico, empleando como primeras materias cloruro sódico, sulfato amónico y formol”⁵⁰¹.

El autor comienza la memoria descriptiva del procedimiento con la afirmación de que el empleo de la urotropina o hexametil-eno-tetramina ($C_6H_{12}N_4$) se encuentra generalizado en terapéutica, si bien la importancia industrial de este producto había aumentado de modo considerable por las nuevas aplicaciones industriales, como acelerador en la producción del caucho, y en la industria de las resinas artificiales, permitiendo la obtención de productos de mejor calidad que los obtenidos con métodos anteriores, a base de metanol o formol.

El solicitante pone el acento en destacar, como ventaja del método propuesto, la utilización de materias primas de producción nacional, abundantes y baratas, como amoniaco, formol y cloruro amónico, obtenido a partir de sulfato amónico y cloruro sódico, añadiendo que, gracias a la concesión por parte del Gobierno de la autorización para la implantación en territorio nacional de fábricas para la producción de formol o aldehído metílico con capacidad suficiente, las necesidades interiores de estos productos quedarán cubiertas en España.

El procedimiento en cuestión consiste en poner a reaccionar sulfato amónico con cloruro sódico, según la reacción:



El sulfato sódico precipita y queda en disolución el cloruro amónico, que se separa por filtración. Tras posterior cristalización y purificación, el cloruro amónico obtenido se hace reaccionar con una solución de formol, de acuerdo con el siguiente esquema:



A continuación, el ácido clorhídrico formado se neutraliza con un álcali, se evapora a sequedad y, al producto resultante, se le somete a extracción con un disolvente adecuado; finalmente se hace cristalizar la urotropina (hexametil-eno-tetramina) por evaporación del disolvente, con o sin recuperación del mismo.

⁵⁰¹ AHOEPM, patente de invención 155.439, su registro se solicita por veinte años, a favor de Carlos Velasco Corral, de nacionalidad española, con domicilio en Madrid, calle Limón 14. El procedimiento va descrito en una memoria de cuatro hojas, escritas a máquina por una sola cara, con ciento dos líneas, está presentada en Madrid, el 27/12/1941, la patente fue concedida casi un año después, el 21/11/1942; fue publicada el 16/04/1943.

7.2. Compuestos halogenados: yodo

Francisca Pi Figueras y Agustín Roqué Omedes

En el mes de octubre de 1941, se presentó una solicitud de patente a favor de dos solicitantes, Francisca Pi Figueras y Agustín Roqué Omedes, para proteger “Un procedimiento para la preparación del yodo en barras o pastillas”⁵⁰², de invención propia.

La memoria comienza con una breve introducción realzando las propiedades curativas del yodo, como un producto antibacteriano y antifermentescible, de uso en forma de tintura (solución de yodo purificado en alcohol de 95º), no solo por los facultativos, sino también en el ámbito doméstico. La ‘tintura de yodo’ se emplea en pincelaciones sobre heridas o afecciones de la piel, como desinfectante y cicatrizante y, en embrocaciones, como emoliente y descongestivo.

Sin embargo, la tintura o solución alcohólica presenta ciertos inconvenientes, como la necesidad de su acondicionamiento en frascos o botellas que deben conservarse al abrigo de la luz; la alteración de la tintura durante su conservación, debido a la acción del yodo sobre el alcohol con la producción de pequeñas cantidades de ácido yodhídrico y yoduro de etilo, entre otras sustancias, que inutilizan las propiedades terapéuticas del producto; además, la tintura, un producto líquido, produce manchas por contacto en las manos y en la ropa, lo que resulta engorroso.

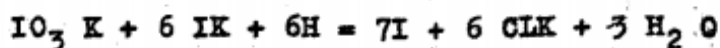
Con el objeto de obviar estos inconvenientes, los autores idean este procedimiento que consiste en preparar el yodo en forma sólida, por incorporación de yodo purificado en una materia de naturaleza grasa, con la consistencia suficiente para mantenerse en estado sólido y que permita su aplicación por simple contacto con la zona a tratar. Para ello se toma yodo metal y se disuelve en un líquido volátil, como el éter, cloroformo o alcohol; esta solución se incorpora en una materia grasa capaz de solidificarse en frío, evaporándose a continuación el disolvente volátil empleado. En un paso posterior, la masa resultante se somete a un moldeo para darle forma en barritas cilíndricas o prismáticas, las cuales pueden envolverse en papel para su presentación y uso, o bien pueden disponerse en tubos o fundas similares a las utilizadas en perfumería para el acondicionamiento de los llamados lápices para labios, permitiendo en ambos casos su aplicación por simple contacto o frotamiento de la barrita sobre la zona a tratar. La materia grasa que sirve de vehículo puede ser inerte o bien poseer propiedades terapéuticas que potencien o actúen como coadyuvante de la acción del yodo.

⁵⁰² AHOEPM, patente de invención 154.813, solicitada por Francisca Pi Figueras y Agustín Roqué Omedes, ambos de nacionalidad española y residentes en Barcelona. La memoria descriptiva presentada consta de cinco hojas foliadas, escritas por una sola cara; está firmada por ambos solicitantes y entregada al Registro el 15/10/1941, la patente se concedió el 09/11/1942 y fue publicada el 16/04/1943.

Ubaldo Cuffi Roura

En el verano de 1948, Ubaldo Cuffi Roura, argentino afincado en España y domiciliado en Barcelona, solicitó la protección de una patente para un “Procedimiento para obtener una solución de yodo naciente”⁵⁰³, de invención propia.

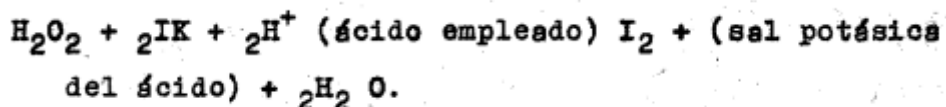
El ácido yodhídrico (IH) o los yoduros en medio ácido y en presencia de ciertos agentes oxidantes, como yodatos, nitritos, permanganato, persales, hipocloritos o ciertos derivados clorados, deja en libertad el yodo, el cual actúa como un antiséptico muy eficaz, en substitución de la solución alcohólica. Como modelo, el autor presenta la reacción en la que se libera yodo a partir de un yodato:



El procedimiento patentado consiste en el modo de obtener un producto yodado, en polvo o en forma de comprimidos que, cuando se disuelve en agua, proporciona una solución de yodo antiséptica que sustituye a la tintura de yodo y actúa terapéuticamente sin necrosar ni dañar los tejidos.

Para su preparación, se describe el siguiente ejemplo: se ponen a reaccionar 150 g de yoduro más 75 g de mezcla de sales ácidas, como bisulfatos o ácidos débiles, como ácido tartárico o ácido cítrico, junto con 35 g de agua oxigenada sólida, un producto formado por la adición de una molécula de agua oxigenada a otra de urea; se mezclan bien los componentes y, después de desecar convenientemente, queda un polvo que puede ser comprimido, si se desea.

La reacción descrita puede representarse de la siguiente manera:



El producto obtenido, tanto en estado pulverulento como en forma de comprimidos, al ser disuelto en agua, proporciona una solución de yodo de propiedades antisépticas.

7.3. Extractos vegetales aromático-desinfectantes

Vicente Rocosa Soler

En 1942, con fecha 23 de octubre, se presenta ante el Registro de la propiedad industrial una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento de obtención de extractos vegetales aromático-desinfectantes”⁵⁰⁴, a favor de Vicente Rocosa Soler.

⁵⁰³ AHOEPM, patente de invención 184.591, solicitada por Ubaldo Cuffi Roura, de nacionalidad argentina, residente en España y domiciliado en la calle Vergara número 7 de Barcelona. Con fecha 16/07/1948 presentó la documentación requerida para reivindicar los derechos de explotación sobre el procedimiento objeto de la patente, el cual describió en una memoria de tres hojas, escritas a máquina por una sola cara; la patente fue concedida el 17/11/1948 y quedó publicada el 16/12/1948.

⁵⁰⁴ AHOEPM, patente de invención 159.262, solicitada por Vicente Rocosa Soler, de nacionalidad española, con residencia en Cornellá, Barcelona. La documentación requerida para solicitar la patente se presentó en las oficinas del Registro el 23/10/1942, describiéndose el procedimiento en una memoria,

Se trata de un procedimiento para obtener extractos concentrados de diversos vegetales que, mezclados y preparados adecuadamente, presentan altas cualidades desinfectantes y antiparasitarias; son obtenidos por procedimientos industriales o de laboratorio y, con fines farmacéuticos o de perfumería, son de aplicación tanto para la higiene humana como para la lucha contra los parásitos que atacan a los animales y las plantas. Estos extractos se obtienen en forma de aceites esenciales, a los que se añaden aditivos, como productos adherentes y otros, que sirven de vehículo con el fin de obtener formas pulverulentas, líquidas o pastosas adecuadas a los fines indicados.

Se parte de plantas de distintas familias, como Solanáceas, Rutáceas, Labiadas Compuestas, Crucíferas, Umbelíferas, Leguminosas, Gramíneas y Coníferas, entre otras, las cuales, tras una selección minuciosa, se someten a una maceración especial y adecuada a cada tipo de planta, realizada con agua a elevada temperatura por medio de vapor y en un recipiente apropiado; a veces pueden utilizarse disolventes, como alcohol, éter de petróleo, éter sulfúrico, tricloroetileno, cloruro de metilo u otros. Tras la maceración, se somete al macerado obtenido a un procedimiento de destilación fraccionada en un aparato extractor tipo 'Soxhlet', a fin de obtener un extracto vegetal de la máxima concentración. Se obtienen así extractos vegetales concentrados semi-sólidos, con elevadísima proporción de aceites esenciales y gran riqueza en elementos activos desinfectantes de tipo terpénico o hidrocarburos, grasas, ceras, alcohol u otros.

Una vez obtenidos los extractos concentrados, se mezclan varios procedentes de diversas plantas, en proporciones convenientes a cada aplicación, y se añaden vehículos y excipientes adecuados al tipo de formulación, como polvos de talco, hidrato de cal o sulfato de barita, entre otros, a los que se incorpora sulfato de aluminio u otra materia de alto poder adherente, para obtener formulaciones pulverulentas. Para obtener los extractos disueltos o emulsionados, utilizan vehículos o adherentes líquidos, como sulfato de aluminio disuelto o agua y alcohol.

Los extractos concentrados, tanto en forma líquida o en polvo, obtenidos por este método, presentan, según la observación de su autor, un gran poder desinfectante y antiparasitario.

7.4. Perborato de aluminio

Antonio Colomer Pujol

Durante el invierno de 1944, el barcelonés Antonio Colomer Pujol, doctor en Farmacia⁵⁰⁵, presentó una memoria sobre "Un procedimiento para la obtención

compuesta por cinco hojas foliadas y escritas por una sola cara; la patente se concedió el 08/03/1943 y se hizo pública el 16/04/1943.

⁵⁰⁵ El farmacéutico Antonio Colomer Pujol, obtuvo el título de doctor por la Universidad Central: COLOMER PUJOL, Antonio. *Influencia de la estabilización sobre la retama negra y el tabaco como tipos de plantas que contienen alcaloides volátiles*. [Tesis defendida en la Faculta de Farmacia de la Universidad Central]. Manuscrito, 1921 [Biblioteca de tesis doctorales y publicaciones académicas inéditas. Universidad Complutense de Madrid, signatura: F 237].

industrial de un antiséptico, cicatrizante, resolutorio y hemostático”⁵⁰⁶, de invención propia, y para el que demandaba la protección de una patente.

El producto no es otro que el perborato de aluminio, el cual aún no había podido obtenerse industrialmente. El perborato de aluminio se presenta como un polvo blanco, casi insoluble en agua y soluble en ácidos con abundante desprendimiento de oxígeno, al contacto con los tejidos del cuerpo humano desprende también abundantemente oxígeno, lo que le confiere propiedades terapéuticas como antiséptico, presentando asimismo un gran poder cicatrizante gracias a la acción astringente del catión aluminico; estas propiedades confieren al perborato de aluminio una gran utilidad clínica en el tratamiento de las úlceras varicosas, manifestando un poder resolutorio superior a los demás tratamientos clásicos.

El objeto de esta patente consiste en la obtención de cantidades abundantes, y de un modo económico, del citado perborato de aluminio; para ello se desarrolla el procedimiento en varios pasos:

- a. Preparación de la solución bórica y su conversión a perbórica
- b. Reacción con solución aluminica
- c. Separación del perborato por lavado.

La solución bórica inicial se prepara a partir de una solución saturada de bórax, a la que se le añade una cantidad suficiente de sosa cáustica y, a continuación, una solución concentrada de peróxido de hidrógeno. Se enfría a 0º C y se añade la proporción equimolecular de sulfato de alúmina, hasta obtención de un precipitado cristalino en el que van mezclados cristales de perborato sódico y perborato aluminico. Tras un lavado enérgico con agua templada, se consigue disolver el perborato sódico, que se elimina, quedándonos insoluble el perborato de aluminio, que se recoge. El producto obtenido, perborato de aluminio, puede prepararse en cualquier forma farmacéutica adecuada a los fines propuestos, bien como antiséptico, cicatrizante, resolutorio o hemostático.

7.5. Peróxido de hidrógeno o agua oxigenada

Luis Diego Donati

Con fecha 4 de julio de 1945 se presenta, en el Registro de la Propiedad Industrial, la documentación requerida para proteger, por medio de una patente, un “Procedimiento de fabricación de compuestos químicos en polvo o comprimidos, para la preparación de agua oxigenada”⁵⁰⁷, desarrollado por el solicitante, Luis Diego Donati.

⁵⁰⁶ AHOEPM, patente de invención 168.241, solicitada por Antonio Colomer Pujol, de nacionalidad española, residente en Barcelona. El procedimiento se describe en una memoria, redactada en cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara que, acompañada de la documentación pertinente, se presentó en el Registro con fecha 29/11/1944, la patente se concedió el 01/12/1944 y fue publicada el 01/01/1945.

⁵⁰⁷ AHOEPM, patente de invención 170.382, solicitada por Luis Diego Donati, con residencia en la Fernanflor 8, de Madrid. La memoria descriptiva del procedimiento consta de tres hojas, escritas a máquina por una sola cara, está presentada en Madrid, el 04/07/1945, fue concedida el 14/07/1945, se publicó el 16/09/1945.

El peróxido de hidrógeno, antiséptico bactericida de gran eficacia en el tratamiento de heridas y úlceras a concentraciones de entre 8 y 10 volúmenes, se utiliza en forma líquida y, a juicio del solicitante, esto implica el manejo de grandes cantidades de líquido en grandes envases con riesgo de roturas y explosiones; bajo esta premisa, considera de gran utilidad la obtención de peróxido de hidrógeno en forma sólida, en polvo, pastillas, tabletas o en comprimidos, de mucho menor volumen y mayor seguridad en su manejo y transporte; para ello aprovecha las propiedades de algunos compuestos nitrogenados, orgánicos o no, de cristalizar con una molécula de peróxido de hidrógeno.

Con un comprimido de agua oxigenada sólida de 3,50 g de peso, se puede obtener un vaso de unos 100 cm³ de agua oxigenada de 4 volúmenes, ideal para higiene bucal y, con dos pastillas del mismo producto se prepara un vaso de agua oxigenada de 8 volúmenes, absolutamente neutra y adecuada para el lavado y desinfección de heridas. Esto hace de estos comprimidos un producto de interés en botiquines, tanto caseros como deportivos o de urgencia. En la memoria, el autor describe dos tipos de procedimientos.

Según el primero, se disuelven 132 g de $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ en 125 cm³ de solución de peróxido de hidrógeno, dejándose cristalizar en vacío y sobre ácido sulfúrico, a temperatura que no sobrepase los 5º C; los cristales se separan por centrifugación y, tras la adición de ácidos orgánicos como conservantes, se puede proceder a su envasado. El producto que se obtiene es un polvo cristalino, con un 20% en peso de H_2O_2 .

En el segundo caso, el autor disuelve 60 g de $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ en 125 cm³ de solución de peróxido de hidrógeno, dejando cristalizar y, por separación posterior, se obtienen unos cristales aciculares, con un contenido en peso de 36% de H_2O_2 .

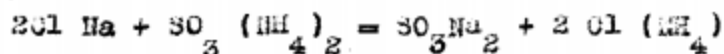
Con estos productos sólidos se preparan los comprimidos que permitirán, por simple disolución en agua corriente, la obtención de agua oxigenada a volúmenes calculados y preestablecidos para uso higiénico o quirúrgico.

Kazimierz Danilowicz

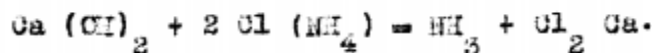
El ingeniero industrial, especializado en la industria química, de nacionalidad polaca y con residencia en Barcelona, Kazimierz Danilowicz, solicitó la protección de una patente sobre un invento propio: se trata de un “Nuevo procedimiento químico industrial, que partiendo del cloruro de sodio y del sulfato de bario, como materias primas básicas, permite mediante un ciclo cerrado de reacciones químicas, la obtención del peróxido de hidrógeno a elevado grado de concentración”⁵⁰⁸.

⁵⁰⁸ AHOEPM, patente de invención 171.033, solicitada por Kazimierz Danilowicz, de nacionalidad polaca y residente en Barcelona, en la calle Azucena número 2. El procedimiento reivindicado se describe en una memoria que consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras, está firmada y presentada en Madrid, el 19/09/1945; la patente se concedió el 14/12/1945 y fue publicada el 16/01/1946.

Según el procedimiento, se hace reaccionar cloruro de sodio con sulfito amónico⁵⁰⁹



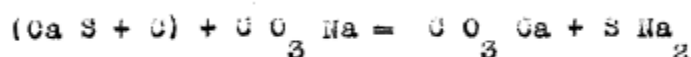
El cloruro amónico obtenido se le hace reaccionar con hidróxido de calcio, produciéndose gas amoniaco y cloruro de calcio



El gas amoniaco obtenido puede reciclarse para la obtención del sulfito amónico y el cloruro de calcio se somete a tostación con sulfato de bario y carbón, ambos pulverizados al abrigo del aire



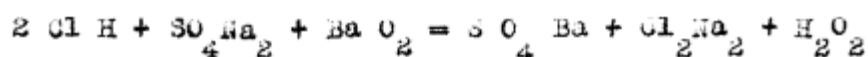
El cloruro de bario obtenido se separa por lixiviación y, por medio de una nueva reacción de los residuos con el carbonato de sosa, se obtiene el sulfuro de sodio



Una vez separado el cloruro de bario, se le hace reaccionar con nitrato sódico, proporcionando nitrato de bario



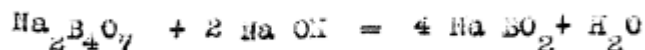
A continuación, por tostación del nitrato de bario obtenido, se produce su transformación en óxido de bario y gases nitrosos, que se harán pasar por una solución de carbonato de sosa, consiguiéndose de este modo nitrato de sodio que, a su vez, puede ser reciclado. El óxido de bario obtenido se oxida tostándolo en una corriente de oxígeno, transformándose en peróxido de bario. Este peróxido de bario obtenido se hace reaccionar con una solución clorhídrica de sulfato de sosa cristalizado, lo que finalmente produce el peróxido de hidrógeno a diez o doce volúmenes de concentración (ca. 3%), según la reacción:



A su vez, el peróxido de hidrógeno puede emplearse como compuesto químico *per se* o destinarse a la obtención de otros productos químicos de uso industrial, como el perborato sódico, lo que se consigue según el siguiente procedimiento:

- Primero se hace reaccionar borato sódico con hidróxido de sodio para obtener metaborato sódico y agua:

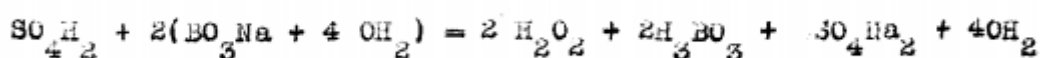
⁵⁰⁹ El sulfito amónico se obtiene instantáneamente por la reacción del anhídrido sulfuroso (SO_2) con el gas amoniaco (NH_3). El anhídrido sulfuroso, a su vez, se obtiene por la tostación de piritas en un horno apropiado, siendo un producto residuario de esta tostación el sexquióxido de hierro (Fe_2O_3).



- A continuación, el metaborato sódico se mezcla con el peróxido de hidrógeno al 3% para la formación de perborato sódico:



Según se describe en la memoria, para la obtención del peróxido de hidrógeno a elevada concentración, se trata el perborato sódico obtenido con ácido sulfúrico, en presencia de cierta cantidad de alcoholes mono y poliatómicos y de sus sales etéreas, que actúan como catalizador y como estabilizador, produciéndose una reacción endotérmica, que origina como resultado la obtención del peróxido de hidrógeno a elevado grado de concentración y la precipitación del ácido bórico, según la reacción:



Debiéndose continuar con la adición de perborato sódico, obtenido según se indicó anteriormente, hasta conseguir la neutralización en grado conveniente.

Las reacciones químicas descritas en este procedimiento permiten la transformación de las materias primas básicas en otros compuestos, como el cloruro amónico, cloruro de calcio, gas amoníaco, cloruro de bario, nitrato de sodio, nitrato de bario, óxido de bario, peróxido de bario, perborato sódico y peróxido de hidrógeno a gran concentración, que irán obteniéndose de un modo sucesivo en el ciclo de reacciones previas a la obtención del peróxido de hidrógeno. Este procedimiento permite la utilización industrial de estos productos intermedios fuera del ciclo, así como también el aprovechamiento de otros productos residuarios reportados en el método, como el sulfito de sodio, sulfuro de sodio, sulfato de bario y sexquióxido de hierro.

Los autores reiteran, en su memoria, su identificación con la economía autárquica, señalando cómo la utilización de materias primas baratas y abundantes en el territorio evita la necesidad de importarlas; en su opinión, el procedimiento presentado mejora los requerimientos de energía eléctrica y de instalación y maquinaria utilizados en otros casos, como la obtención del peróxido de hidrógeno por electrolisis; todo esto, unido al aprovechamiento máximo de los productos intermedios y productos residuarios, incluso en otros campos industriales, rentabiliza en gran manera y pone en valor este procedimiento.

Juan Abelló Pascual

En los primeros meses de 1946, el doctor en farmacia y en ciencias químicas, Juan Abelló Pascual, probablemente en representación del *Laboratorio Abelló*, presentó “Un procedimiento para mejorar el rendimiento en la fase de evaporación, en la fabricación del agua oxigenada”⁵¹⁰, para el que reivindicaba la concesión de una patente

⁵¹⁰ AHOEPM, patente de invención 172.140, solicitada a favor de Juan Abelló Pascual, residente en calle Vinaroz 5, de Madrid. El procedimiento presentado se describe y reivindica en una memoria de siete hojas foliadas y escritas por una sola cara, además de una hoja de dibujo donde se representa, en esquema, el aparato donde se va a realizar la obtención del agua oxigenada. La memoria está firmada en

de invención; los procesos industriales relacionados con el agua oxigenada fue un asunto que interesó a Juan Abelló durante una amplia parte de su etapa vital⁵¹¹.



Juan Abelló Pascual (1895-1983)
Archivo de la Real Academia Nacional de Farmacia

El procedimiento habitual de fabricación del agua oxigenada es por medio de una electrolisis, con la que obtener ácido persulfúrico, o una sal de este ácido, como por ejemplo persulfato de amonio y, por descomposición posterior, mediante hidrólisis de este producto intermedio, lograr agua oxigenada y ácido sulfúrico.

Sin embargo, si esta operación no transcurre bajo las condiciones debidas, el procedimiento puede presentar muchas pérdidas; una de las variables que hay que controlar es la temperatura, ya que a elevadas temperaturas el persulfato se descompone en agua y oxígeno gaseoso, sin formarse agua oxigenada. Para evitar este problema se recurre a trabajar en vacío, con lo que se baja el punto de ebullición y se alcanza una zona de temperatura donde la descomposición del agua oxigenada no es muy rápida. Los primeros aparatos que se utilizaron en este sentido eran alambiques, que trabajaban en vacío, en combinación con condensadores donde se recogían los vapores procedentes del alambique; así se obtenía agua oxigenada, aunque los tiempos empleados eran bastante largos y la reacción por la que se descompone el agua oxigenada, aunque lenta, es de la importancia suficiente como para impedir un rendimiento satisfactorio. Posteriormente se utilizaron otros aparatos, más eficaces, formados por tubos verticales, de algunos metros de altura y unos dos centímetros de diámetro, que se calientan en casi toda su longitud, cuando entra el líquido por la parte inferior, y se inicia la reacción hidrolítica y la evaporación, formándose burbujas que ascienden por el estrecho tubo, emulsionando una cierta cantidad de líquido que es arrastrado junto con las burbujas, parte de este líquido se evapora en su trayectoria ascendente, llegando a otra parte del aparato donde se separa el vapor; se consiguen así rendimientos más elevados de agua oxigenada, ya que los vapores están poco tiempo expuestos a alta temperatura en contacto con el líquido para que no se descomponga el

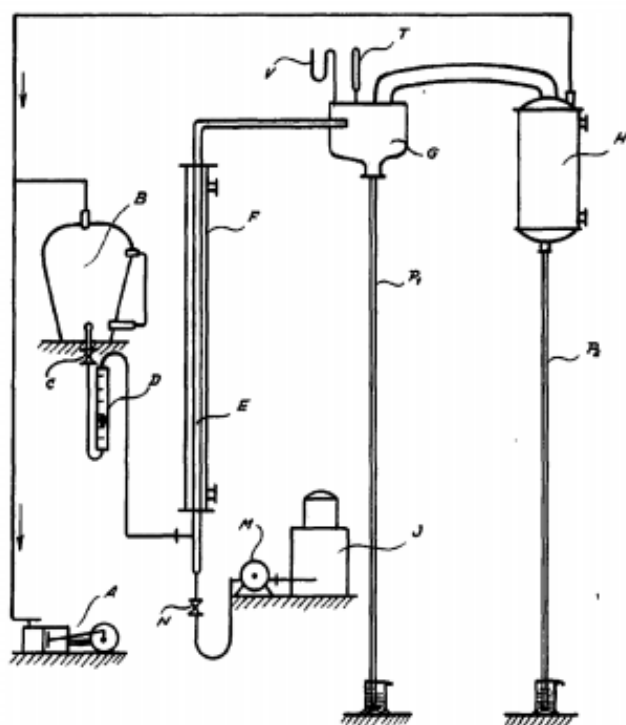
Madrid, el 15/04/1946, la fecha de la concesión de la patente fue el 04/06/1946 y se hizo pública el 01/07/1946.

⁵¹¹ A él dedicó el discurso leído, el 16/12/1954, en la Academia Nacional de Farmacia, durante la sesión inaugural del curso 1954/1955: ABELLÓ PASCUAL, Juan. *Industria del agua oxigenada*. Madrid: Real Academia de Farmacia, 1954

agua oxigenada formada. Sin embargo este método adolece de mecanismos de control de las cantidades relativas de vapor y de líquido para que se obtenga el óptimo rendimiento en agua oxigenada.

Para evitar estos inconvenientes, la propuesta para la que Juan Abelló solicita esta patente, tiene por objeto la regulación eficaz de las fases de reacción y evaporación desarrolladas en los tubos evaporadores, con ánimo de conseguir unas condiciones óptimas de rendimiento. Para ello se inyectan pequeñas cantidades de gases en el tubo evaporador, que faciliten y regulen la emulsión del líquido con sus vapores. Según las cantidades inyectadas, así será el volumen de la emulsión, pudiendo regularse la relación entre la fase líquida y la fase gaseosa dentro de los tubos.

Para aclarar el objeto de la patente, incluye en la memoria un esquema del aparato donde obtiene el agua oxigenada: en el depósito B se encuentra la solución a destilar, que bien puede ser persulfato amónico u otra sal adecuada a la industria del agua oxigenada; con la llave reguladora C, la solución pasa por el aparato de medida D (por ejemplo un 'Restamesser'), para entrar en el tubo de evaporación E, que se calienta por medio de la camisa de vapor F, de modo que con el calentamiento se forman burbujas que ascienden arrastrando cierta cantidad de líquido hasta el separador G, donde el líquido baja por el tubo barométrico P_1 y los vapores continúan hasta el condensador H donde, tras su condensación, bajan por el tubo barométrico P_2 . El separador lleva termómetro y manómetro. Ambos tubos barométricos terminan en un tanque donde alcanzan los líquidos recogidos. El dispositivo J-M-N permite introducir, medir y regular un gas, que será inyectado en la parte inferior del tubo de evaporación E; la inyección de este gas tendrá una influencia decisiva en el rendimiento de la producción industrial del agua oxigenada.



- A: bomba de vacío
- B: depósito de líquido reactivo
- C: llave reguladora de salida
- D: aparato de medida
- E: tubo de evaporación
- F: camisa de vapor del tubo de evaporación
- G: separador
- H: condensador
- J: depósito de gas
- M: gasómetro
- N: llave reguladora
- P_1 : tubo barométrico
- P_2 : tubo barométrico
- T: termómetro
- V: manómetro

Concluyendo, la regulación de las fases de reacción hidrolítica y de evaporación se consigue por medio de la inyección en el tubo evaporador de pequeñas cantidades de

vapor de agua, aire, un gas inerte o mezcla de estos elementos, en cantidades perfectamente controladas, lo que facilitará la emulsión del líquido con sus vapores propios, regulando la relación entre la fase líquida y la fase gaseosa dentro del tubo evaporador. Con esta inyección de gas o vapor, se consigue reducir considerablemente el tiempo en el que permanecen los vapores de agua oxigenada a elevadas temperaturas, lo que contribuye a frenar la descomposición de estos vapores de agua oxigenada en agua y oxígeno, con lo que la pérdida es menor y, por tanto, se consigue un mayor rendimiento en la producción de agua oxigenada.

Laboratorio FORET S.A.

Corría el año de 1947 cuando los representantes del *Laboratorio FORET S.A.*, ubicado en Barcelona, presentaron en el Registro una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento para la obtención del producto de adición urea-peróxido de hidrógeno”⁵¹², de propia invención.

El agua oxigenada se encontraba en el mercado a diferentes concentraciones, siempre en forma líquida, teniendo utilidad como desinfectante y como antiséptico para el tratamiento de heridas, lavados e higiene en general. La distribución de las botellas de agua oxigenada tenía problemas en el almacenamiento y en el transporte, que se eliminarían si el antiséptico en cuestión se presentara en forma sólida; es por ello que los solicitantes presentan este procedimiento, que permite la obtención de agua oxigenada en estado sólido, un producto que, por simple disolución en agua, produce agua oxigenada con las mismas características y aplicaciones bactericidas, antisépticas y desinfectantes.

Consiste en la obtención de un producto de adición urea-peróxido de hidrógeno, para lo cual se aprovechan las aguas madres procedentes de la cristalización de la urea en la obtención de una nueva urea pura y recrystalizada, que se disuelve en agua oxigenada líquida, con la adición de cierta cantidad de ácido cítrico, lo que confiere a la solución una ligera acidez; a continuación se procede a una evaporación y nueva cristalización, que proporciona el producto de adición urea-agua oxigenada, formado por unos cristales solubles en agua, con las mismas propiedades antisépticas que el agua oxigenada en forma líquida.

En el proceso industrial desarrollo por los autores, es importante controlar la temperatura, tanto en la fase de cristalización de la urea como en la de formación del producto de adición urea-agua oxigenada; estos procesos se desarrollan en calderitas de evaporación de acero esmaltado y con camisa de vapor, que permite calentar la solución de urea hasta los 70º C, temperatura que ha de mantenerse hasta la completa disolución de la urea; una vez disuelta, se filtra la solución y se pasa a un cristalizador, donde se separan los cristales de urea, que se disolverán con una cierta cantidad de agua oxigenada líquida en una calderita de disolución, se añadirá entonces el ácido cítrico, que proporciona la acidez conveniente; en este punto, la solución se calienta a

⁵¹² AHOEPM, patente de invención 177.498, solicitada a favor de la entidad española *FORET S.A.*, asentada en Barcelona. El desarrollo del procedimiento queda expuesto en una memoria de cinco páginas, escritas por una sola cara, entregada el 26/03/1947; la patente solicitada se concedió el 08/04/1947 y fue publicada el 16/05/1947.

35º C y, bajo agitación continua, se lleva a un cristizador en el que se separan los cristales formados del producto de adición urea-agua oxigenada, los cuales son tratados de nuevo con nuevas cantidades de ácido cítrico, con la finalidad de estabilizarlos y evitar descomposiciones espontáneas; finalmente, el producto es secado por medio de corriente de aire en secaderos con estantes esmaltados.

El producto de adición urea-agua oxigenada obtenido se presenta en forma de cristales con un 25% de agua oxigenada en peso, aproximadamente, y permite su presentación en forma de pastillas o comprimidos que, fácilmente solubles en agua, proporcionan una solución rica en oxígeno, con las mismas propiedades que el agua oxigenada líquida.

000

Unos años más tarde, en 1953, los mismos solicitantes presentaron nueva documentación, con el fin de introducir en España un nuevo “Perfeccionamiento en los procedimientos de concentración y purificación del peróxido de hidrógeno por destilación”⁵¹³, para lo que solicitaban la protección de una patente.

Hasta el momento, se conocían varios procedimientos para concentrar el peróxido de hidrógeno a nivel industrial, pero ninguno permitía obtener, a gran escala y por destilación, más que concentraciones de aproximadamente un 35% en peso a partir de soluciones originales de alrededor de un 3% de concentración, debido a las grandes pérdidas y a la naturaleza inestable del producto final.

Con el procedimiento objeto de la patente, se consigue, según sus autores, peróxido de hidrógeno de gran pureza y estabilidad a concentraciones de hasta un 98%, trabajando a gran escala por un proceso de destilación continua, con un alto grado de rendimiento. Se trata de un proceso de destilación, en vacío o a presión reducida, de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno para conseguir su concentración en un evaporador adecuado; dicha solución presenta un pH entre 3 y 5 y se introduce por la parte baja o base del evaporador; el producto de vaporización obtenido se hace pasar a un separador en el que se discierne entre el vapor de peróxido de hidrógeno, por la parte superior, y un peróxido de hidrógeno líquido, mezclado con impurezas, que se recoge por la parte inferior del separador.

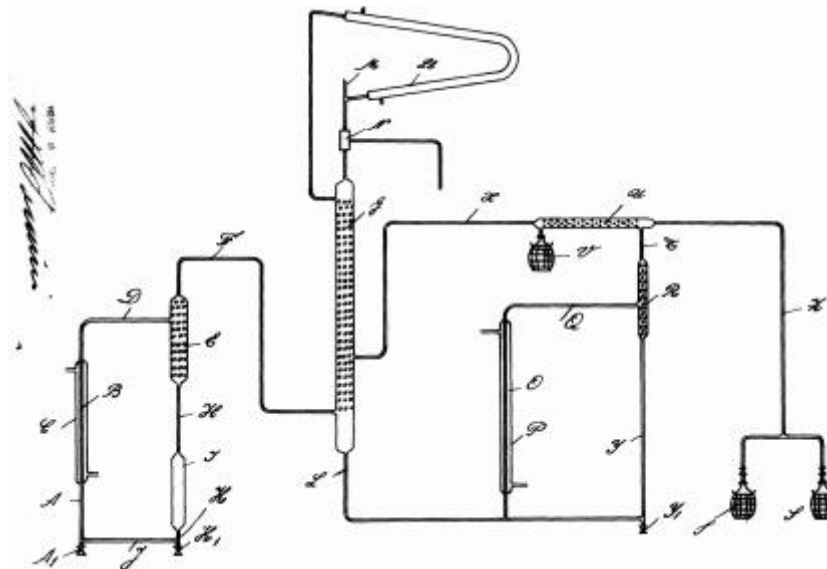
El vapor de peróxido de hidrógeno, recogido de la parte superior del separador, se hace pasar a través de una columna fraccionadora, en la que se produce la destilación fraccionada a presión reducida; la parte superior de la columna se enfría para que se separe, como producto de la parte baja o fondo de la columna, un peróxido de hidrógeno líquido y altamente concentrado y, como producto de la parte superior de dicha columna fraccionadora, se separa vapor de agua.

El peróxido de hidrógeno líquido obtenido por el fondo de la columna se concentra, de nuevo, en una segunda evaporación, en un segundo evaporador del mismo tipo, para conseguir un producto de la más alta concentración posible, separándose las fracciones de la misma forma anterior, recogién dose en un depósito

⁵¹³ AHOEPM, patente de introducción 211.999, solicitada a favor de la empresa *FORET S.A.*, ubicada en la calle Marina 6 de Barcelona. La descripción del método se desarrolla en una memoria de ocho páginas, escritas por una sola cara más un dibujo. La documentación pertinente se entregó el 30/10/1953, la patente fue concedida el 12/01/1954 y se publicó el 16/02/1954.

receptor el peróxido de hidrógeno líquido concentrado. Cuando se fabrica peróxido de hidrógeno de concentraciones superiores al 90%, es necesario trabajar a una presión absoluta inferior a 5 centímetros de mercurio para evitar el peligro de explosiones.

El proceso se desarrolla en una instalación cuyo esquema se representa en una hoja adjunta a la memoria descriptiva:



En este tipo de instalación, y por el procedimiento que se describe, por destilación fraccionada en vacío o a presión reducida de las soluciones de peróxido de hidrógeno, se consigue obtener un peróxido de hidrógeno de alta concentración y purificado.

000

Cuatro años más tarde, la misma empresa *FORET S.A.* solicitó otra patente para proteger un “Procedimiento de purificación de peróxido de hidrógeno”⁵¹⁴, esta vez de invención propia. Se trata de purificar soluciones acuosas de peróxido de hidrógeno, por separación de las impurezas que llevan en su seno, tales como compuestos orgánicos o inorgánicos capaces de formar iones.

Ya eran conocidas, en aquel momento, técnicas de purificación de las soluciones de peróxido de hidrógeno por medio de sustancias cambiadoras de iones⁵¹⁵. El objeto de esta patente consiste en proporcionar nuevos y mejores procedimientos para la purificación de soluciones de peróxido de hidrógeno que contengan compuestos

⁵¹⁴ AHOEPM, patente de invención 237.658, solicitada a favor de la entidad *FORET S.A.*, que continuaba con su sede en la calle Marina 6 de Barcelona. La descripción del procedimiento se desarrolla en una memoria de diez y seis páginas, escritas a máquina, por una sola cara. La documentación requerida para la solicitud de la patente se entregó en el Registro de la Propiedad Industrial el 13/09/1957, la patente se concedió el 02/11/1957 y se publicó el 01/03/1958.

⁵¹⁵ Se basan, para ello, en la patente austriaca 167.414, sobre un proceso de purificación del peróxido de hidrógeno por tratamiento de las soluciones con materiales de intercambio aniónico y catiónico; y en la patente inglesa 695.325, en la que la separación de las impurezas de metales pesados de las soluciones de peróxido de hidrógeno se realiza con resinas de intercambio catiónico.

ionizados, orgánicos o inorgánicos, empleando una mezcla adecuada de resinas cambiadoras anión-catión⁵¹⁶.

El peróxido de hidrógeno a purificar se pone en contacto, bien en un reactor bajo agitación o en forma continua en una columna, con un producto resinoso que contenga cambiadores de aniones y cationes, estando el cambiador aniónico en forma de hidróxido o de carbonato y el cambiador catiónico en forma hidrogenada. La resina de cambio catiónico elimina los iones positivos, mientras que la de cambio aniónico hace lo mismo con los iones negativos; por lo tanto, con una resina que contenga ambos cambiadores, se eliminan aniones y cationes en una sola operación. La temperatura de trabajo del proceso debe ser superior a 0° C y, en la práctica, se desarrolla bien a temperatura ambiente.

Si en el proceso continuo se obliga a pasar, a la solución de peróxido de hidrógeno, a través de la columna, por medio de una bomba de aspiración, el riesgo de descomposición se disminuye. El proceso sirve para la purificación de peróxido de hidrógeno de cualquier concentración. El peróxido de hidrógeno no se separa de las resinas hasta que la resina de cambio aniónico está agotada, los iones hidróxidos de esta quedan ocupados por aniones inertes, de forma que no puede descomponerse el peróxido de hidrógeno, y después se separa fácilmente la resina del peróxido de hidrógeno.

En la memoria se describen, con función ilustrativa, diez desarrollos del procedimiento donde se definen cantidades, proporciones, tiempos, temperaturas y otras variables, así como los cambiadores iónicos utilizados: el cambiador catiónico de ácidos fuertes 'Permutita 'Zeokarb 225' y el cambiador aniónico base fuerte 'Permutita De-Acidite F.F.', o bien, en otros casos, una mezcla de resina 'Bio-Deminrolit'.

000

El 25 de septiembre de 1957, esta misma empresa, *FORET S.A.*, presentó otra solicitud de patente sobre un "Procedimiento cíclico para la obtención de peróxido de hidrógeno" pero, lamentablemente, no se conserva la memoria de este procedimiento⁵¹⁷.

Ubaldo Cuffi Roura

Durante el verano de 1948, Ubaldo Cuffi Roura, presentó la documentación requerida para reivindicar los derechos de explotación sobre "Un procedimiento para obtener agua oxigenada sólida"⁵¹⁸, llevado a la práctica por la firma *Farbenfabriken von*

⁵¹⁶ Para evitar la descomposición del peróxido de hidrógeno, la proporción de cambiador anión-catión no debe de ser mayor de 1,5:1,0. También señalan que el cambiador aniónico es tan eficaz bajo la forma de carbonato como en el estado de hidróxido.

⁵¹⁷ AHOEPM, patente de invención 237.917 solicitada a favor de la empresa española ubicada en Barcelona, *FORET S.A.* Consta en la ficha del AHOEPM como fecha de presentación de la solicitud el 25/09/1957, la concesión de la patente data del 15/11/1957 y su publicación es del 01/04/1958.

⁵¹⁸ AHOEPM, patente de introducción 184.590, solicitada por diez años a favor de Ubaldo Cuffi Roura, de nacionalidad argentina y residente en España, en la calle Vergara 7 de Barcelona. El procedimiento se presenta en una memoria descriptiva, de cuatro hojas escritas a máquina por una sola

Fr. Bayer & C^o, establecida en Leverkusen (Alemania), con el objeto de introducirlo en el territorio español.

La forma de presentación habitual del agua oxigenada era en estado líquido, dentro de envases especiales de vidrio con cierre hermético. El uso de estos envases encarecía el producto, además se requería un gran volumen de espacio para su almacenaje y transporte. Para solventar estos inconvenientes, se presenta este procedimiento, llevado ya a la práctica en Alemania por *Farbenfabriken von Fr. Bayer & C^o*, por medio del cual se obtiene agua oxigenada al estado sólido; para ello, se tratan 200 g de diamida carbónica purísima desecada con 500 g de peróxido de hidrógeno en solución concentrada, se agita y calienta a 35-45° C, en presencia de ciertos estabilizadores (acetanilida, ácidos cítrico, tartárico, sulfúrico, etc); a continuación se deja enfriar hasta 5° C y el compuesto de adición formado se cristaliza. Los cristales formados se desecan a baja temperatura y el líquido residual se concentra al aire o en vacío a muy baja temperatura.

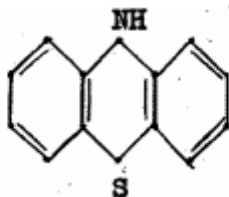
El compuesto de adición formado entre la diamida carbónica y el agua oxigenada presenta la siguiente constitución: $\text{CO}(\text{NH}_2)_2\text{H}_2\text{O}_2$. Este compuesto cristalizado, cuando se disuelve en agua, se disocia en sus componentes, proporcionando una solución de agua oxigenada de la concentración deseada, dependiendo de la cantidad de compuesto disuelto.

7.6. Fenotiazina

Laboratorio FORET S.A.

Finalizando el año 1945, la empresa *FORET S.A.* presentó la documentación necesaria para reclamar los derechos de explotación sobre un “Procedimiento para la fabricación de la fenotiazina en escala industrial”⁵¹⁹.

La fenotiazina, también denominada tiodifenilamina o dibenzotiazina, es una sustancia con poderosas propiedades insecticidas, vermífugas y bactericidas, de uso general en medicina humana y veterinaria y en zootecnia y fitotecnica; presenta una fórmula empírica $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NS}$ y la siguiente constitución estructural:

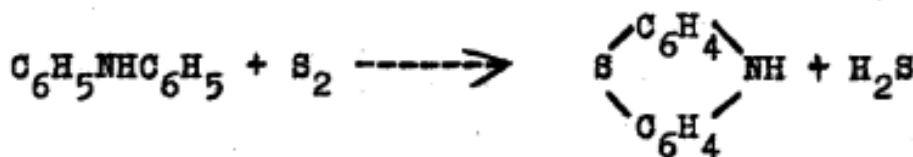


El procedimiento que la empresa *FORET S.A.* pretende introducir en España, se hallaba en ejecución en Estados Unidos, en el Imperio Británico y otras naciones de

cara, que va firmada, en Madrid, el 16/07/1948; la patente se concedió el 17/11/1948 y se publicó el 16/12/1948.

⁵¹⁹ AHOEPM, patente de introducción 171.832, solicitado a favor de *FORET S.A.*, empresa española ubicada en la calle Marina 6 de Barcelona. El procedimiento se describe en una memoria de cuatro páginas, escritas a máquina por una sola cara. La solicitud se presentó el 13/12/1945 y, al día siguiente, el 14/12/1945, fue concedida la patente; fue publicada el 16/01/1946.

Europa y América; consiste en una ciclación de la difenilamina por condensación de la misma con azufre, desarrollándose el proceso según la siguiente reacción:



Para que se realice la ciclación, la difenilamina y el azufre se han de fundir juntos, en proporciones equimoleculares, con ligero exceso de azufre, manteniendo la mezcla durante unas ocho horas, a una temperatura de entre 200º-300º C; de este modo, el azufre reacciona enérgicamente con la difenilamina fundida, desprendiéndose una intensa corriente de gas sulfhídrico; el producto de la reacción es una masa sólida de fenotiazina bruta muy impura, que posteriormente se purifica por destilación, a la presión atmosférica o reducida, seguida de recristalización en alcohol.

El procedimiento puede mejorarse, gracias a la adición de pequeñas cantidades, de entre un 1%-6%, de sustancias que actúan como catalizadores, tales como bromo, yodo y haluros metálicos y no metálicos, como los cloruros, bromuros o yoduros de cobre, hierro o aluminio, o los de azufre, arsénico y antimonio, así como los cloruros de yodo, que son capaces de activar el proceso con un notable aumento del rendimiento.

7.7. Alcohol etílico

Carlos Fernández Hermo

El solicitante, Carlos Fernández Hermo, con residencia en Noya (La Coruña), presentó documentación y memoria descriptiva de un invento propio sobre un "Procedimiento de sacarificación de residuos de la madera, para una posterior obtención de alcohol etílico"⁵²⁰, para el que reclamaba la protección de una patente.

Trata de obtener alcohol etílico a partir del serrín de la madera, basándose en la transformación química que el ácido sulfúrico y la temperatura ejercen sobre la celulosa de la madera, para transformarse en glucosa, por medio de un proceso llamado escarificación de la madera o hidrólisis de la celulosa. Las disoluciones azucaradas obtenidas se fermentan, para producir un líquido alcohólico que, por posterior destilación y rectificación, origina alcohol etílico de 96º.

El autor llegó a la conclusión de que, aumentando la presión, se disminuía el tiempo de hidrólisis y aumentaba el porcentaje de glucosa obtenido, hasta un punto en que se llegaba al máximo, en el que el porcentaje de glucosa disminuía, debido a la destrucción por el calor. Los trabajos experimentales de hidrólisis se desarrollaron en un autoclave con calentamiento eléctrico y un grifo para ir extrayendo muestras que, una vez analizadas, fueran indicando la marcha de la reacción.

⁵²⁰ AHOEPM, patente de invención 198.197, solicitado por veinte años, en España, a favor de Carlos Fernández Hermo, del que consta domicilio en Noya (La Coruña). La redacción del procedimiento se desarrolla en una memoria descriptiva de seis hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara. La documentación se presentó el 06/06/1951; la patente se concedió al día siguiente, el 07/06/1951 y se publicó el 01/07/1951.

En el serrín hay una fracción de celulosa que se hidroliza fácilmente a baja presión y una segunda fracción, formada por celulosa más resistente, que precisa un tratamiento más enérgico; así, al residuo del serrín, se le añade de nuevo ácido, para someter a la celulosa residual a un nuevo proceso de hidrólisis; se obtiene una nueva disolución, con baja concentración, que se aprovecha como líquido hidrolizante de serrín nuevo. De manera que el proceso se desarrolla ininterrumpidamente en dos pasos:

a) hidrólisis, a presión de 12 kg/cm², de la celulosa del residuo de la etapa de enriquecimiento, y

b) hidrólisis, a 8 kg/cm², de serrín nuevo con el líquido de la etapa anterior, dejando esta segunda hidrólisis un residuo para seguir el proceso, usándose en otra etapa.

De este modo se obtiene una disolución azucarada concentrada, solo se usa la mitad de ácido, se aprovecha mucho el serrín y se ahorra calor, pues en la segunda hidrólisis, o de enriquecimiento, ya se hace con líquido caliente.

El ácido sulfúrico utilizado va al 1% y se prepara a partir de ácido comercial por disolución en agua en las proporciones convenientes; sin embargo, el autor comprobó que, mezclando el ácido sulfúrico comercial con sulfato cálcico, en lugar del ácido solo, y añadida la mezcla a la masa de serrín, se forma una masa sólida de más fácil manejo y obtenía mejores resultados. Otro factor a tener en cuenta es la proporción serrín/ácido; si esta es baja, por ejemplo 1:4, el rendimiento es mayor en cuanto a la cantidad de glucosa obtenida que si la relación serrín/ácido es alta, por ejemplo 1:10.

Posteriormente, se extrae la glucosa de la lignina o del residuo, por lavado con agua caliente o por prensado. Las disoluciones de glucosa obtenidas se neutralizan con cal viva hasta reacción alcalina (pH 10), con lo que se precipita el sulfato cálcico e hidróxidos metálicos, principalmente el de hierro, perturbadores de la fermentación. El producto neutralizado se filtra o decanta durante uno o dos días. El líquido clarificado, que ya presenta reacción alcalina debido al hidróxido cálcico, se calienta y se le añade ácido sulfúrico hasta un pH óptimo para la fermentación (pH 4-5), con lo cual vuelve a precipitarse sulfato cálcico, se filtra en caliente.

El líquido recogido es apto para fermentar con levadura de cerveza, en cuyo proceso se añaden sales amónicas o urea. El proceso de fermentación de estas disoluciones azucaradas a alcohol, seguido de la rectificación de este, desde una concentración del 3% hasta el 96%, son, según el solicitante, operaciones harto conocidas en la industria y no son objeto de esta patente.

José Ramón Álvarez-González Fernández

En una memoria de cuatro hojas escritas a máquina, por una sola cara, describe el solicitante, José Ramón Álvarez-González Fernández, un “Procedimiento para la obtención de etanol absoluto a partir de alcohol etílico de cualquier concentración”⁵²¹, para el cual reclama la protección de una patente de invención.

⁵²¹ AHOEPM, patente de invención 228.615, solicitada por José Ramón Álvarez-González Fernández, de nacionalidad española y domicilio en Madrid, Hilarión Eslava 38. La memoria, junto con la

Para la obtención de etanol absoluto a partir de alcohol etílico de distintas concentraciones existían métodos descritos en la literatura, así como ciertas patentes extranjeras. La mayoría de estos métodos se basaban en el empleo de ‘agentes separadores’ en la denominada destilación azeotrópica, partiendo, en la mayoría de los casos, de alcohol etílico de concentración elevada y usando aparatos especiales y de vacío. También se conocían varias patentes en las cuales, para la obtención de etanol absoluto, se utilizaban ciertas sales, diferentes de las que se describen en esta presente memoria⁵²².

Según el procedimiento presentado, el etanol absoluto se obtiene por destilación en columna de alcohol etílico, de cualquier concentración, en presencia de sales de nitrato cálcico, cloruro de litio y/o yoduro sódico; sales que se incorporan a la columna de destilación, por la parte superior de la misma, en forma sólida anhidra y/o en forma de solución de estas sales en etanol absoluto; siendo estas sales lo novedoso del procedimiento para la producción industrial de etanol absoluto. La concentración idónea de las sales en la columna debe estar comprendida entre 1 g de sal en 100 g de disolvente etanol-agua y la saturación.

Finalmente describe un ejemplo del procedimiento por el que se obtiene etanol absoluto de 99,8% en peso a partir de alcohol etílico de 10% en peso, en una columna de destilación con una velocidad de vaporización de 20 kg de vapor por hora y una relación de reflujo de 0,80, con la adición por la cabeza de la columna de una solución de 50 g de nitrato cálcico en 100 g de etanol de 99,3% en peso, a la temperatura de 81º C y a razón de 1,5 kg de esta solución por hora.

7.8. Derivados con mercurio

7.8.a. Derivados de fenilmercurio

Diego Ferrer de la Riva, Jaime Casals Floreta y Luis Borrás Lafuente

Durante la primavera de 1952, un grupo de empresarios, Diego Ferrer de la Riva, Jaime Casals Floreta y Luis Borrás Lafuente, presentaron solicitud de demanda de patente por “Un procedimiento para la obtención de compuestos bacteriostáticos y bactericidas derivados del fenilmercurio”⁵²³, de invención propia.

Las sales de fenilmercurio habían venido utilizándose, desde que fueran descritas por Ecker y Weed, por sus propiedades bacteriostáticas y bactericidas, tanto como antifermentos o conservadores de los más diversos preparados, o como agentes

documentación pertinente, se entregó en Madrid, el 21/05/1956, la patente fue concedida el 30/05/1956 y publicada el 01/08/1956.

⁵²² El solicitante llega a la afirmación de que no son conocidos antecedentes previos en la bibliografía de obtención de etanol absoluto a partir de alcohol etílico de cualquier concentración, por medio del procedimiento presentado y reivindicado a través de esta memoria.

⁵²³ AHOEPM, patente de invención 203.415, solicitado a favor de Diego Ferrer de la Riva, Jaime Casals Floreta y Luis Borrás Lafuente, los tres residentes en Barcelona en los siguientes domicilios respectivos: Paseo de Gracia, 100; Muntaner 476 y Avenida de José Antonio 557. El procedimiento se redacta en una memoria descriptiva de cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, que va firmada, en Madrid, a 07/01/1952 y que, junto con la documentación reglamentaria, fue entregada en el Registro el 08/05/1952; la patente fue concedida el 30/10/1952 y publicada el 01/12/1952.

terapéuticos de acción local. Estas sales de fenilmercurio presentan el inconveniente de su escasa solubilidad, además de su tendencia a precipitar en presencia de cloruros solubles; los solicitantes presentan la invención objeto de la patente con la finalidad de solventar estos inconvenientes.

Se trata de desarrollar un proceso químico escalonado, que permite la obtención de compuestos bacteriostáticos y bactericidas derivados del fenilmercurio, muy solubles y no precipitables por los cloruros, para ello se somete al cloruro de fenilmercurio a los siguientes procesos sucesivos:

Por tratamiento del cloruro de fenilmercurio con ácido sulfúrico, a temperatura inferior a 100° C, pero superior a la ambiente, se consigue:

- a) Transformación en ácido cloro-fenil-mercurio-sulfónico; tras enfriamiento y disolución con agua, se procede al tratamiento con hidróxido bórico hasta alcanzar un pH conveniente y preciso, para:
- b) Obtención de la sal cálcica del ácido cloro.fenil-mercurio-sulfónico; por tratamiento posterior con carbonato cálcico se obtiene:
- c) La sal cálcica correspondiente. Esta sal cálcica se recristaliza dos veces y, a continuación, se descompone con la cantidad necesaria de sulfato sódico; la solución se evapora hasta la deposición de la sal.
- d) Recristalización de la sal cálcica.
- e) Descomposición de la sal cálcica con sulfato de sodio, para obtener el producto final, correspondiente a una sal sódica del ácido cloro-fenil-mercurio-sulfónico, la cual reúne las condiciones deseadas y presenta propiedades bacteriostáticas y bactericidas.

7.8.b. Dibromo oximercurio: resorcinfaleína

José Antonio Serrallach Juliá

José Antonio Serrallach Juliá presentó, en el verano de 1954, la documentación necesaria para reivindicar los derechos sobre un “Procedimiento para la preparación de un agente desinfectante en forma semisólida”⁵²⁴, ya explotado con éxito en el extranjero.

En 1954 ya eran bien conocidas unas soluciones desinfectantes, denominadas ‘mercromina’, que aplicadas directamente sobre lesiones y heridas actuaban como potentes bactericidas. Estas soluciones presentaban una fuerte coloración rojiza y, por ser líquidas, el inconveniente de manchar las ropas del usuario al ser aplicadas; además, la rotura del frasco podía ser muy aparatosa, al manchar todos los objetos con los que se pusiera en contacto.

Para evitar estos inconvenientes reivindica la preparación de un agente bactericida, presentado en forma semisólida, en una especie de lápiz fácilmente aplicable a las heridas, que no mancha ni es susceptible de derramarse accidentalmente.

⁵²⁴ AHOEPM, patente de introducción 216.903, solicitada por José Antonio Serrallach Juliá, del que consta como domicilio, la calle Castillejos 239, en Barcelona. El procedimiento va explicado en una memoria descriptiva de cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara. La documentación se presentó el 09/08/1954, la patente fue concedida el 27/10/1954 y se publicó el 01/12/1954.

La sustancia activa de este desinfectante es la dibromo-oximercuri-resorcinfaleína, la cual es incorporada a excipientes semisólidos, que pueden ser de dos tipos:

- Excipientes gelatinosos no grasos, a los que se les puede adicionar un alcohol polivalente, como el propanotriol o glicerina.
- Excipientes grasos, derivados del petróleo; se trata de ácidos grasos de elevado peso molecular o de un hidrocarburo, parafínico o aromático, como la manteca de cacao o la lanolina.

El procedimiento operatorio se realiza en dos fases: en una primera se prepara una disolución de la sal sódica de bromo-oximercuri-resorcinfaleína, o bien se substituye la solución de la sal sódica por su pulverización a polvo impalpable; a continuación se efectúa la segunda fase: la de incorporación de la sustancia activa al excipiente, para lo cual se prepara una masa fundida del mismo y se va añadiendo la materia activa, bajo agitación continua; cuando la homogeneización es completa, el material se cuela sobre moldes de la forma deseada, generalmente en forma de lápices o barritas, y se deja enfriar. Ya frío, se desmolda e incorpora a estuches con soportes adecuados a su finalidad.

7.9. Jabones medicinales y otros antisépticos

Manuel Martin Valls y Jaime Mora Sayol

Con fecha 24 de abril de 1947, Manuel Martin Valls, licenciado en Medicina y Cirugía, y el perfumista Jaime Mora Sayol, solicitaron el registro de una patente de invención sobre un “Procedimiento de fabricación de un producto antiséptico y antiparasitario en forma de jabón medicinal”⁵²⁵.

Hasta ese momento, para la prevención de las enfermedades venéreas se disponía de líquidos y pomadas cuya aplicación resultaba molesta, debido al color y al olor que desprendían estos productos. Las infestaciones parasitarias originadas por falta de higiene podrían prevenirse e incluso tratarse por medio de polvos antiparasitarios, o líquidos o pomadas con el mismo efecto.

El objeto de la patente consiste en la fabricación de un producto antiséptico y antiparasitario, en forma de jabón medicinal, que resultara útil en el tratamiento de distintas dermatosis y en la prevención, e incluso tratamiento, de enfermedades de transmisión sexual, en una sola aplicación, sin desprender olor ni color y con la discreción necesaria para no evidenciar su utilización.

Para conseguir este producto, se incorpora, a una masa de jabón neutro, 4 a 6 g por ciento de dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) y se agregan, de 0,75-2 g por ciento, de un compuesto argéntico, junto con algunas sustancias protectoras que eviten la alteración de estos compuestos de plata obtenidos. Las etapas de esta preparación se podrían resumir en:

- Laminar la masa de jabón en escamas finas.

⁵²⁵ AHOEPM, patente de invención 177.969, solicitada por Manuel Martin Valls y Jaime Mora Sayol, con domicilios en Barcelona, en la Avenida de la Virgen de Monserrat 38 y calle Martí 179, respectivamente. La memoria en la que se describe el procedimiento consta de cuatro hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara; está firmada en Barcelona y se presentó, ante el Registro, en Madrid, el 24/04/1947; la patente se concedió, por veinte años, el 10/05/1947 y se publicó el 01/07/1947.

- Agregar los productos citados: DDT y el compuesto argéntico.
- Mezclar en una mezcladora, mecánica o manual, hasta homogeneidad de la masa.
- Pasar la masa conseguida entre rodillos laminadores para garantizar la perfecta incorporación de los componentes antisépticos y antiparasitarios a la masa de jabón neutro.
- Pasar a máquinas compresoras, cortadoras y troqueladoras para formar pastillas.

Con el fin de evitar que la pastilla se contamine por su uso repetido, los solicitantes sugieren fabricarla con un tamaño reducido, de manera que cada pastilla contenga solo la cantidad necesaria para un lavado; se obtendrían unas pequeñas pastillas laminares, de unos 15 g, lo que permite su desleído en agua, facilitando su uso para los lavados externos e internos por las vías naturales del organismo, sin que se desprenda color ni olor alguno que revele su aplicación.

0000

Los mismos coinventores solicitaron, unos meses más tarde, la ampliación de la patente anterior por medio de un certificado de adición por “Mejoras en el objeto de la patente principal número 177.969 sobre un procedimiento de fabricación de un producto antiséptico y antiparasitario en forma de jabón medicinal”⁵²⁶.

El producto conseguido en la patente principal era un jabón medicinal en cuya composición intervenían un insecticida y un compuesto argéntico en forma de pequeñas pastillas laminares con la cantidad de jabón suficiente para un solo lavado. Para el lavado de las vías naturales, los inventores estiman preferible utilizar el jabón en forma de pasta, envasada en tubos, provistos de una cánula que puede ser introducida directamente en los conductos naturales del organismo, siendo asimismo adecuada esta pasta jabonosa para el lavado de regiones superficiales.

Florencio Bustinza Lachiondo

De la mano de Florencio Bustinza Lachiondo (1902-1982), doctor en Farmacia y en Ciencias, se describe un “Procedimiento para la preparación de una crema con propiedades antibacterianas y desodorizantes”⁵²⁷, de invención propia, para el que reivindica la protección de una patente.

⁵²⁶ AHOEPM, certificado de adición 179.375, solicitado por el médico-cirujano Manuel Martín Valls y el fabricante de perfumería Jaime Mora Sayol, cuyo domicilio en Barcelona ya se reflejó en la patente principal. La memoria descriptiva del procedimiento consta de tres hojas más la portada y, junto con la documentación pertinente, se entregó en el Registro el 05/08/1947, concediéndose la patente reivindicada el 05/09/1947 y publicándose el 01/11/1947.

⁵²⁷ AHOEPM, patente de invención 183.319, solicitada por Florencio Bustinza Lachiondo, con residencia en Madrid, en la calle Villanueva 26. El procedimiento presentado se describe en una memoria de tres hojas, escritas a máquina, por una sola de sus caras. La solicitud de patente se cursó el 16/04/1948, concediéndose al día siguiente, el 17/04/1948; quedó publicada el 01/06/1948.



Florencio Bustinza Lachiondo (1902-1982)
 Archivo de la Real Academia Nacional de Farmacia

La crema, con propiedades antibacterianas y desodorizantes, se obtenía asociando 5-nitro-2-furfural-semicarbazona con un derivado cupro-potásico de la clorofila: sobre una disolución de 5-nitro-2-furfural-semicarbazona en agua destilada al 1 por 4.000, calentada a 90°C, se añade la clorofila cupro-potásica en proporción de 1%. En proceso aparte, se calienta a 70-80° C al baño maría una cera ‘Lanette Wax SX’⁵²⁸; cuando este emulgente está bien fundido, se añade, en una proporción del 15 al 20%, sobre la mezcla anterior de 5-nitro-2-furfural-semicarbazona y clorofila cupro-potásica; se agita constantemente y se deja enfriar lentamente, hasta conseguir una emulsión perfecta. En este punto, se añade una nueva cantidad de 5-nitro-2-furfural-semicarbazona, hasta una concentración final de 0,20%, y se agita de nuevo. Para obtener un mezclado completo, se puede utilizar cualquier máquina batidora; la crema quedaba así lista para su envasado y dispensación.

000

En la misma fecha, Florencio Bustinza Lachiondo tramitó la solicitud de otra patente de invención para proteger otro “Procedimiento para la preparación de un líquido con propiedades antibacterianas y desodorizantes”⁵²⁹.

El líquido, de propiedades antibacterianas y desodorizantes, se obtiene mezclando 5-nitro-2-furfural-semicarbazona con clorofila cupro-potásica, de acuerdo con el siguiente procedimiento: se prepara una disolución de 5-nitro-2-furfural-semicarbazona en agua destilada y recientemente hervida, en la proporción 1 por 4.000, sobre ella se disuelve cloruro sódico puro en proporción de 0,85%. El líquido resultante se filtra a través de una placa filtrante de vidrio ‘Jena nº 3’ y el filtrado se recoge en un erlenmeyer de vidrio Pyrex o Jena, que se cubre con un algodón graso estéril y se rodea de gasa estéril, se lleva a un autoclave para su esterilización. Sacada la solución del autoclave, y cuando aún se encuentra caliente, se le añade 0,05% del éster propílico del ácido p-oxibenzoico; a continuación se añade un derivado de la clorofila cupro-potásica

⁵²⁸ La cera ‘Lanette Wax SX’ es un emulsionante, empleado para hacer cremas, formado por una mezcla de ácidos cetílico y estearílico y cuyo 10% está esterificado por el ácido sulfúrico.

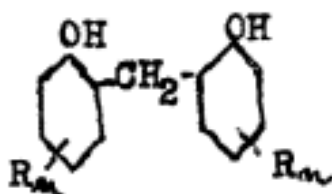
⁵²⁹ AHOEPM, patente de invención 183.321, solicitada a favor de Florencio Bustinza Lachiondo, domiciliado en la calle Villanueva 26, de Madrid. El procedimiento reivindicado se describe en una memoria de tres hojas, firmada en Madrid. Los trámites de solicitud se cursaron el 16/04/1948, la patente se concedió el 17/04/1948 y se publicó el 01/06/1948.

(por ejemplo aquel que contiene 0,03% de cobre al estado complejo), se disuelve bien y, una vez homogeneizada la disolución, se esteriliza por filtración a través de un filtro ‘Schott-Jena G.’, el líquido obtenido queda listo para envasar en recipientes de vidrio⁵³⁰.

Victor Guimón Corral

Comenzando el año 1952, Victor Guimón Corral, posiblemente químico⁵³¹, presentó en el Registro de la Propiedad Industrial la documentación pertinente para cursar una solicitud de patente, con el fin de introducir en España un “Procedimiento para la fabricación de jabones germicidas”⁵³².

Sobre la base de una patente norteamericana (2.535.077), se fabricaban jabones sólidos o líquidos a los que se les incorporaba una pequeña cantidad de un germicida, del tipo 2,2'-dihidroxi-difenilmetano halogenado, de estructura:



Aunque para obtener jabones con actividad germicida sería suficiente añadir cantidades del orden de 0,5-1% del agente germicida frente al contenido jabonoso del producto final, en el procedimiento objeto de la patente se utilizan cantidades algo mayores, que van del 1 al 3% frente al producto jabonoso final.

La incorporación de los agentes germicidas puede realizarse directamente, de cualquier forma conveniente, durante el relleno o la molienda, siempre logrando una distribución homogénea del agente en toda la masa del jabón; también se les puede desleír en un disolvente adecuado, como acetona o alcohol, e incorporar la disolución a la masa del jabón. Si bien daría lo mismo en el caso de los jabones sólidos, en el caso de que fueran líquidos es preferible que el agente esté disuelto previamente.

Estos jabones con 2,2'-dihidroxi-difenil-metano halogenado, presentan propiedades germicidas, en concreto aquellos con un 2% de 2,2'-dihidroxi-3,5,6,3',5',6'-hexacloro-difenilmetano, son capaces de destruir el *Staphylococcus aureus* a una concentración de 1:3.500 y se venían utilizado con éxito, según se indica en la memoria,

⁵³⁰ Los frascos o recipientes de vidrio para envasar el líquido antibacteriano y desodorizante descrito, debían haber sido lavados previamente con agua caliente que contuviera 1 por 10.000 de lauril sulfato sódico y, después, con agua caliente sola, secándose y esterilizándose a continuación en estufa seca.

⁵³¹ De Victor Guimón Corral conocemos seis patentes, todas de contenido relacionado con los productos químicos (AHOEPM, patente 201.645; *Ibid.*, 203.038; *Ibid.* 203.143; *Ibid.* 204.566; *Ibid.* 207.199 e *Ibid.* 208.012), de las cuales solo dos son de nuestro interés, por ser las únicas de aplicación como desinfectantes y germicidas de uso en humanos: AHOEPM, patente 201.645 y AHOEPM, patente 207.199.

⁵³² AHOEPM, patente de introducción 201.645, reivindicada por Victor Guimón Corral sobre la base de la patente norteamericana 2.535.077. El solicitante, de nacionalidad española, era residente en Bilbao (Vizcaya), en la calle Ibañez de Bilbao 2. El procedimiento, presentado el 29/01/1952, se describe en una memoria de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara. La patente se concedió el 12/02/1952 y se publicó el 16/03/1952.

en cirugías, como agente profiláctico para prevenir infecciones causadas por bacterias patógenas sobre la piel; también se había aconsejado su uso para preparar la piel de los cirujanos, antes del acto quirúrgico, en hospitales.

000

Justo al año siguiente, el mismo solicitante, Victor Guimón Corral, solicitó una nueva patente de introducción sobre otro método, en este caso sobre patente alemana, explotado por la casa *Dr. Karl Thomas G.m.b.H.*, de Biberach an der Riss (Alemania), se trata de un “Procedimiento para la elaboración de una pasta desinfectante y desodorante”⁵³³.

Se trataba de obtener un producto desodorante que, por su acción desinfectante sobre las bacterias productoras del olor corporal, al descomponerse con la transpiración, eliminara el mal olor. Esta pasta, desinfectante y desodorante, se consigue gracias a la adición de gelificantes adecuados que permiten solidificar disoluciones alcohólicas de preparados desinfectantes y desodorantes, como dioxi-difenil-metanol, hexacloro-difenil-metanol-2,2'-dioxi-3,5,6,3',5',6', o 2,2'-dioxi-5,5'-dicloro-difenil-metanol. Como gelificante se utilizan sales amónicas o alcalinas de ácidos grasos de alta concentración, o sus derivados.

El procedimiento permite obtener pastas con aplicaciones cosméticas y farmacéuticas, que resultan no irritantes y eficaces como desinfectantes y desodorizantes a un pH adecuado; éstas se pueden presentar en la forma que se desee: bolas, barras o lápices. El gel producido se puede licuar por una ligera presión, como la producida al extenderse la materia sobre la piel, liberando una película líquida que deja una sensación refrescante, más aún si se añade una pequeña cantidad de mentol o de aceites esenciales, garantizándose un efecto desodorante y desinfectante de larga duración.

Luis Postils Llimós

Según invención de Luis Postils Llimós, se expone “Un procedimiento para la obtención de un líquido antiséptico, coagulable bajo forma de película (piel artificial), para proyección en aerosol sobre heridas, quemaduras, llagas y similares”⁵³⁴, para el que reivindica la protección de una patente.

El producto que se presenta forma una película protectora flexible cuando se proyecta sobre la zona dañada de la piel, asemejando una verdadera piel artificial aplicable a todo tipo de lesiones de la piel. Se trata de un líquido antiséptico coagulable o pelicular obtenido a partir de resinas sintéticas en estado de plastificación, tales como resinas vinílicas, acrílicas, maleicas o bien plásticos como polieteno, acetato de

⁵³³ AHOEPM, patente de introducción 207.199, solicitada por Victor Guimón Corral, con domicilio en la calle Ibañez de Bilbao 2, de la ciudad vizcaína de Bilbao. El procedimiento, desarrollado con éxito en Alemania, se describe en una memoria de cinco hojas, firmada y entregada en Madrid, el 13/01/1953; diez días más tarde, el 23/01/1953 se concedió la patente; fue publicada el 01/03/1953.

⁵³⁴ AHOEPM, patente de invención 224.096, solicitada a favor de Luis Postils Llimós, de nacionalidad española y residente en Barcelona, calle Pomaret 11. La memoria descriptiva del procedimiento consta de cinco hojas foliadas y, junto con la documentación requerida, se presentó en el Registro el 23/09/1955, la patente fue concedida el 02/12/1955 y quedó publicada el 16/01/1956.

polivinilo, poliestireno u otros similares, que se disuelven, para que adquiriera cierta flexibilidad, en un disolvente orgánico volátil, como alcohol, éter, acetona, acetato de etilo o benzol, entre otros, añadiendo a esta disolución, en frío, un plastificante del tipo de los ftalatos (como el diamílico, dibutílico, dipropílico, etc.), o del tipo de los fosfatos, glicolatos o similares.

De modo optativo y con el objeto de mejorar este producto antiséptico en forma de película protectora de lesiones dérmicas, se puede incorporar un agente propulsor gaseoso, del tipo de los cloruros de etilo y metilo, bromuros etílico y metílico o bien sus mezclas, que va a favorecer su aplicación en forma de aerosol. Esta operación también debe efectuarse a muy baja temperatura para evitar la volatilización del agente propulsor y, en estas condiciones, se envasa el producto en un aparato de cierre hermético con boquilla.

La proporción óptima de los elementos utilizados va a depender del tipo de resina utilizada pero, en general, sería de un 20-40% de resinas con un 30-70% de agente propulsor. Cuando se aplica el producto, obtenido según el procedimiento descrito, se libera una mezcla en estado de aerosol sobre la herida o lesión y se forma una película protectora flexible, que se coagula y queda adherida formando una capa transparente y porosa que permite la transpiración y es impermeable y resistente al agua, a modo de una piel artificial.

Eduardo del Arco Álvarez y María Jesús Martín Mendiluce

Por último, recogemos otra patente sobre un “Procedimiento de fabricación de una sal de plata de aplicaciones farmacéuticas (pectinato de plata)”;⁵³⁵ pese a no disponer de la memoria en el expediente, la incluimos en este apartado debido a las propiedades antisépticas y bactericidas de las sales de plata. La patente fue solicitada, a finales de 1944, por Eduardo del Arco Álvarez y María Jesús Martín Mendiluce⁵³⁵.

Las patentes españolas de medicamentos antisépticos y desinfectantes: tablas

La revisión llevada a cabo en la documentación conservada en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), correspondiente al periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido recoger 27 patentes cuyo contenido está relacionado con los medicamentos de este grupo, y que presentamos a continuación en una tabla según el orden creciente del número de patente.

Medicamentos antisépticos y desinfectantes				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
D'Asteck Callery, Emir Luis	Madrid	144.769	Procedimiento de obtención de un producto industrial a base de Hexametenotetramina	Invencción
Pi Figueras,	Barcelona	154.813	Procedimiento de preparación del	Invencción

⁵³⁵ AHOEPM, patente de invención 168.029, solicitada a favor de Eduardo del Arco Álvarez y María Jesús Martín Mendiluce. La solicitud se presentó en el Registro el 13/11/1944, la patente se concedió el 07/12/1944 y se publicó el 01/01/1945.

Francisca; Roque Omedes, Agustín			yodo en barras o pastillas	
Velasco Corral, Carlos	Madrid	155.439	Procedimiento de obtención de Urotropina (Hexametenotetramina) y como productos intermedios cloruro amónico y sulfato sódico, empleando como primeras materias cloruro de sodio, sulfato amónico y formol	Invencción
Rocosa Soler, Vicente	Cornellá de Llobregat (Barcelona)	159.262	Un procedimiento de obtención de extractos vegetales aromático-desinfectantes	Invencción
Colomer Pujol, Antonio	Barcelona	168.241	Procedimiento de obtención industrial de un antiséptico, cicatrizante, resolutive y hemostático	Invencción
Arco Álvarez, Eduardo de; Martín Mendiluce, María Jesús	Madrid	168.029	Procedimiento de fabricación de una sal de plata de aplicaciones farmacéuticas (pectinato de plata)	Invencción
Diego Donati, Luis	Madrid	170.382	Procedimiento de fabricación de compuestos químicos en polvo o comprimidos para la preparación de agua oxigenada	Invencción
Danillowicz, Kazimierz	Barcelona	171.033	Un nuevo procedimiento químico industrial que partiendo del cloruro de sodio y del sulfato, permite mediante un ciclo cerrado de reacciones químicas, la obtención del peróxido de hidrógeno a elevado grado de concentración	Invencción
Foret S.A.	Barcelona	171.832	Procedimiento para la fabricación de la Fenotiazina en escala industrial	Introducción
Abelló Pascual, Juan	Madrid	172.140	Un procedimiento para mejorar el rendimiento en la fase de evaporación de la fabricación del agua oxigenada	Invencción
Foret S.A.	Barcelona	177.498	Un procedimiento para la obtención de productos de adición ure-peróxido de hidrógeno	Invencción
Martín Valls, Manuel; Mora Sayol, Jaime	Barcelona	177.969	Procedimiento de fabricación de un producto antiséptico y antiparasitario en forma de jabón medicinal	Invencción
Martín Valls, Manuel; Mora Sayol, Jaime	Barcelona	179.375	Mejoras en el objeto de la patente número 177.969 por un Procedimiento de fabricación de un producto antiséptico y antiparasitario en forma de jabón medicinal	Certificado de adición
Bustanza Lachiondo, Florencio	Madrid	183.319	Un procedimiento para la preparación de una crema con propiedades antibacterianas y desodorizantes	Invencción
Bustanza Lachiondo, Florencio	Madrid	183.321	Un procedimiento de preparación de un líquido con propiedades	Invencción

			antibacterianas y desodorizantes	
Cuffi Roura, Ubaldo	Barcelona	184.590	Un procedimiento para obtener agua oxigenada sólida	Introducción
Cuffi Roura, Ubaldo	Barcelona	184.591	Un procedimiento para obtener una solución de yodo naciente	Invencción
Fernández Hermo, Carlos	La Coruña	198.197	Procedimiento de sacarificación de residuos de la madera para una posterior obtención de alcohol etílico	Invencción
Guimón Corral, Víctor	Bilbao (Vizcaya)	201.645	Un procedimiento para la fabricación de jabones germicidas	Introducción
Ferrer de la Riva, Diego; Casals Floreta, Jaime; Borrás Lafuente, Luis	Barcelona	203.415	Un procedimiento para la obtención de compuestos bacteriostáticos y bactericidas derivados del fenilmercurio	Invencción
Guimón Corral, Víctor	Bilbao (Vizcaya)	207.199	Un procedimiento para la elaboración de una pasta desinfectante y desodorante	Introducción
Foret S.A.	Barcelona	211.999	Un perfeccionamiento en los procedimientos de concentración y purificación del peróxido de hidrógeno por destilación	Introducción
Serrallach Juliá, José A.	Barcelona	216.903	Un procedimiento para la preparación de un agente desinfectante en forma semisólida	Introducción
Postils Llimós, Luis	Barcelona	224.096	Un procedimiento para la obtención de un líquido antiséptico coagulable bajo forma de película (piel artificial) para proyección en aerosol sobre heridas, quemaduras, llagas y similares	Invencción
Álvarez-González Fernández, José Ramón	Madrid	228.615	Procedimiento para la obtención de etanol absoluto a partir de alcohol etílico de cualquier concentración	Invencción
Foret S.A.	Barcelona	237.658	Procedimiento de purificación de peróxido de hidrógeno	Invencción
Foret S.A.	Barcelona	237.917	Procedimiento cíclico para la obtención de peróxido de hidrógeno	Invencción

Medicamentos antisépticos y desinfectantes				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
D'Asteck Callery, Emir Luis	144.769	24/06/1939	25/11/1939	01/01/1940
Pi Figueras, Francisca; Roque Omedes, Agustín	154.813	15/10/1941	09/11/1942	16/04/1943
Velasco Corral, Carlos	155.439	27/12/1941	21/11/1942	16/04/1943
Rocosa Soler, Vicente	159.262	23/10/1942	08/03/1943	16/04/1943
Colomer Pujol, Antonio	168.241	30/11/1944	01/12/1944	01/01/1945
Arco Álvarez, Eduardo del; Martín Mendiluce, María Jesús	168.029	13/11/1944	07/12/1944	01/01/1945
Diego Donati, Luis	170.382	04/07/1945	14/07/1945	16/09/1945

Danillowicz, Kazimierz	171.033	19/09/1945	31/10/1945	01/12/1945
Foret S.A.	171.832	13/12/1945	14/12/1945	16/01/1946
Abelló Pascual, Juan	172.140	12/01/1946	04/06/1946	01/07/1946
Foret S.A.	177.498	26/03/1947	08/04/1947	16/05/1947
Martín Valls, Manuel; Mora Sayol, Jaime	177.969	24/04/1947	10/05/1947	01/07/1947
Martín Valls, Manuel; Mora Sayol, Jaime	179.375	05/08/1947	05/09/1947	01/11/1947
Bustanza Lachiondo, Florencio	183.319	16/04/1948	17/04/1948	01/06/1948
Bustanza Lachiondo, Florencio	183.321	16/04/1948	17/04/1948	01/06/1948
Cuffi Roura, Ubaldo	184.590	16/07/1948	17/11/1948	16/12/1948
Cuffi Roura, Ubaldo	184.591	16/07/1948	17/11/1948	16/12/1948
Fernández Hermo, Carlos	198.197	06/06/1951	07/06/1951	01/07/1951
Guimón Corral, Víctor	201.645	29/01/1952	12/02/1952	16/03/1952
Ferrer de la Riva, Diego; Casals Floreta, Jaime; Borrás Lafuente, Luis	203.415	08/05/1952	30/10/1952	01/12/1952
Guimón Corral, Víctor	207.199	13/01/1953	23/01/1953	01/03/1953
Foret S.A.	211.999	30/10/1953	12/01/1954	16/02/1954
Serrallach Juliá, José A.	216.903	09/08/1954	27/10/1954	01/12/1954
Postils Llimós, Luis	224.096	23/09/1955	02/12/1955	16/01/1956
Álvarez-González Fernández, José Ramón	228.615	21/05/1956	30/05/1956	01/08/1956
Foret S.A.	237.658	13/09/1957	02/11/1957	01/03/1958
Foret S.A.	237.917	25/09/1957	15/11/1957	01/04/1958

Clasificación de las patentes de medicamentos antisépticos y desinfectantes	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Hexametil-eno-tetramin	2 [7,41%]
2. Derivados halogenados: yodo	2 [7,41%]
3. Extractos vegetales aromático-desinfectantes	1 [3,70%]
4. Perborato de aluminio	1 [3,70%]
5. Peróxido de hidrógeno: agua oxigenada	8 [29,63%]
6. Fenotiazina	1 [3,70%]
7. Alcohol etílico	2 [7,41%]
8. Derivados mercuriales	2 [7,41%]
9. Jabones medicinales y otros antisépticos	8 [29,63%]
Total	27

8. Aparato digestivo: antiácidos, antiespasmódicos, hepatoprotectores, laxantes y probióticos

En este capítulo nos ocuparemos de las patentes que, sobre medicamentos relacionados con el aparato digestivo, hemos encontrado en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo temporal que transcurre del 1 de abril de 1939 hasta el 22 de julio de 1959.

A lo largo de estos años, las patentes presentadas y otorgadas que guardan relación con medicamentos activos frente a patologías del Sistema Digestivo, las podemos clasificar, de acuerdo con sus contenidos, en cinco apartados:

1. Antiácidos.
2. Antiespasmódicos.
3. Coleréticos y derivados de los ácidos biliares.
4. Laxantes.
5. Probióticos.

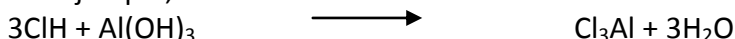
8.1. Antiácidos

Los antiácidos son un grupo de medicamentos con capacidad para neutralizar la hiperacidez provocada por una hipersecreción gástrica de ácido clorhídrico. En esta familia farmacológica se incluye un grupo de compuestos inorgánicos que disminuyen la acidez clorhídrica, bien por medio de una reacción química de neutralización, alcalinizando el estómago y aumentando el pH, como el caso del bicarbonato sódico, o bien reteniendo el ácido e inactivándolo por adsorción, como los silicatos.

Los antiácidos reaccionan con el ClH para formar cloruros, agua y, en ocasiones, dióxido de carbono; son bases débiles que neutralizan el ácido del estómago actuando como tampones químicos de los ácidos gástricos elevando el pH del estómago. El mecanismo general por el que actúan estos antiácidos en el estómago sería:



Por ejemplo, la reacción del hidróxido de aluminio:



Con el bicarbonato, además de la sal (cloruro), y del agua, se libera anhídrido carbónico:



Entre los antiácidos distinguimos dos tipos: los sistémicos que, al reaccionar con el ácido clorhídrico, producen sales que pueden ser absorbidas en las paredes del estómago, como en el caso del bicarbonato sódico o el hidróxido magnésico; por lo general estos producen una acción más rápida y más potente, aunque con efectos transitorios y efecto rebote; los otros, los antiácidos no sistémicos, producen sales en su reacción con el clorhídrico que no son absorbidas, como en el caso de las sales de magnesio, de aluminio y de calcio, estos presentan una acción más lenta y prolongada y sin efecto rebote.

Estos fármacos inorgánicos, minerales, que actúan neutralizando la acidez gástrica por medio de reacciones químicas en la luz intragástrica, se han venido usando desde tiempo inmemorial, para aliviar los trastornos asociados a la hiperacidez gástrica,

tales como dispepsia, hiperclorhidria o acidez de estómago, úlceras pépticas, reflujo gastro-esofágico y síndrome de Zollinger-Ellison entre otros.

Ya en 1948 se empieza a vislumbrar la posibilidad de que hubiera más de un receptor para la histamina⁵³⁶, al valorarse el hecho de que los antihistamínicos conocidos hasta el momento no eran capaces de antagonizar la liberación de ácido en el estómago provocada por la acción de la histamina⁵³⁷. En este sentido un grupo de investigadores de *Smith, Kline & French* [SKF] en Welwyn (Herdfordshire, Inglaterra) de la mano del químico Robin Ganellin (n. 1934) y del farmacólogo James Black (1924-2010) comienzan, en 1964, la búsqueda de antihistamínicos capaces de prevenir la liberación de ácido en el estómago, al unirse a receptores específicos situados en el tejido de la pared gástrica, a estos receptores se les denominó ‘receptores H₂ de la histamina’ para diferenciarlos de los clásicos receptores H₁.

Las patentes españolas de antiácidos

Durante la época de nuestro estudio sólo vamos a encontrar patentes del grupo de medicamentos antiácidos minerales, como los silicatos o el bicarbonato, de hecho solo hemos recogido tres patentes españolas, una de la *Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló*, otra a favor de José Ylla Conte y una tercera a favor de la empresa *Aprovechamientos Salineros S.A.*, aunque estas dos últimas obtienen el bicarbonato sódico para su destino a la obtención de carbonato sódico, producto más orientado a otras industrias químicas que a la farmacéutica.

Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló

En el verano de 1942, la *Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló* presentó solicitud para la concesión de una patente de invención sobre un “Procedimiento para la obtención de silicatos de aluminio apropiados para fines terapéuticos”⁵³⁸. Se trata de un método para la obtención de silicatos de aluminio complejos, con gran poder de intercambio de iones de hidrógeno, dotados de actividad terapéutica para el tratamiento de la hiperacidez gástrica. Para ello se hace reaccionar aluminato sódico con una solución de silicato sódico de modo que el contenido en SiO₂ con relación al Al₂O₃ esté dentro de la proporción 1:1 hasta 1:5; también se pueden obtener estos silicatos complejos por transformación de sulfato de aluminio, lejía de sosa caústica y silicato de sosa, o bien por la transformación de otros silicatos o compuestos de aluminio. Con estas transformaciones se produce un gel que se

⁵³⁶ FOLKOW, Björn; HAEGER, Knut; KAHLSON, Georg. “Observations on reactive hyperaemia as related to histamine, on drugs antagonizing vasodilatation induced by histamine”. *Acta Physiologica Scandinavica*, 15(3): 264-278. Helsinki, 1948.

⁵³⁷ GROSSMANN, M.I.; ROBERTSON, C.; ROSIERE, C.E. “The effect of some compounds related to histamine on gastric acid secretion”. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 104: 277-283. Baltimore, 1952.

⁵³⁸ AHOEPM, patente de invención 157.890, solicitada a favor de la empresa *Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló*, con domicilio social en Madrid, Vinaroz 5. El procedimiento reivindicado se presentó en una memoria descriptiva de cinco hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara, la solicitud se presentó el 15/07/1942; la patente se concedió el 08/03/1943 y se publicó el 16/04/1943.

descompone por agitación intensa, separándose el silicato de aluminio deseado, en forma de un precipitado filtrable, que se deposita rápidamente, se lava, se seca a temperaturas no superiores a 125° C, obteniéndose un polvo fino y suelto, con gran poder intercambiador de iones de hidrogeno.

Partiendo de compuestos sódicos, se obtienen silicatos de aluminio sódicos; con el empleo de silicatos de otros metales, se consiguen silicatos de aluminio complejos de otros metales; presentando un interés particular el silicato de aluminio y magnesio con el que se consiguen niveles óptimos en el alivio de la hiperacidez, así como las ventajas de la conocida terapia magnesiana. Para la preparación del compuesto de magnesio, se prepara silicato de aluminio sódico, mezclando este en estado húmedo, después de haber sido separada por lavado la lejía de sosa caústica sobrante con sales de magnesio. El sulfato sódico que queda libre se separa por lavado, secándose a continuación el compuesto de magnesio⁵³⁹.

José Ylla Conte

En septiembre de 1940, José Ylla Conte presenta ante el Registro una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento para la fabricación de bicarbonato sódico”⁵⁴⁰. Según el autor, presenta un procedimiento que resulta más sencillo y económico que los métodos conocidos hasta el momento, lo que permite destinar el bicarbonato sódico a la obtención de carbonato sódico, producto de extraordinario consumo.

En esencia, el procedimiento consiste en hacer reaccionar, en frío y en un recipiente cerrado, una disolución concentrada de cloruro sódico con carbonato cálcico y anhídrido carbónico a presión, así se transforma el carbonato cálcico en bicarbonato, el cual, a medida que se va formando, reacciona con el cloruro sódico para producir bicarbonato sódico y cloruro cálcico. Como el cloruro cálcico es muy soluble en agua y, en cambio, el bicarbonato sódico lo es muy poco, éste se precipita en el fondo del recipiente; se filtra para separar la solución de cloruro cálcico que es eluida, quedando en el filtro el bicarbonato sódico precipitado, que se somete a un lavado con agua y,

⁵³⁹ Para aclarar el procedimiento, se describen en el expediente tres ejemplos prácticos explicativos aunque no limitativos sobre la ejecución del método. En el primer ejemplo, diluyen en 600 litros de agua, 100 kg de solución de silicato de potasa con un contenido en SiO₂ de 28%; sobre esta solución se añaden 200 kg de una solución de aluminato sódico, que corresponde a 22 kg de Al₂O₃, en este punto la solución es alcalina (el papel de azul de bromotimol queda azul), de esta reacción surge un gel transparente que pasa a color blanco opaco tras agitación; al cabo de pocos minutos, la masa se vuelve líquida con separación de un precipitado blanco; para mayor aprovechamiento, toda la masa es prensada en una filtroprensa, se lava con agua hasta que el agua de lavado no presente reacción alcalina, el producto obtenido se seca a una temperatura que no exceda los 125° C. En el segundo ejemplo, parten de una solución de silicato sódico con un contenido en SiO₂ del 28%, de la que se utilizan 100 kg, que son diluidos con 750 litros de agua, se añaden 54 kg de NaOH; bajo agitación se incorporan 265 kg de solución de sulfato de aluminio, siguiendo a continuación los pasos del ejemplo anterior se llega al gel de silicato de aluminio. En el tercer ejemplo, utilizan 100 kg de un silicato de aluminio sódico al que se añaden, lentamente, mediante bomba, una solución de 40 kg de SO₄Mg. 7H₂O en 200 litros de agua; se forma sulfato sódico que es lavado con agua y a continuación secado para obtener, en este caso un silicato aluminico magnésico. Todos los silicatos de aluminio son apropiados para fines terapéuticos.

⁵⁴⁰ AHOEPM, patente de invención 150.628, solicitada por José Ylla Conte, con domicilio en Barcelona. La memoria descriptiva presentada está firmada en Barcelona y entregada el 19/09/1940, fue concedida el 08/01/1943 y publicada el 16/04/1943.

posteriormente, se seca con una inyección de aire o de anhídrido carbónico a presión. El bicarbonato sódico así obtenido, puede utilizarse, según el expediente, para la obtención de carbonato sódico, calcinándolo por cualquiera de los procedimientos conocidos. El procedimiento descrito también puede utilizarse para la fabricación de bicarbonato potásico con la mera substitución en la reacción de cloruro sódico por cloruro potásico.

Aprovechamientos Salineros S.A.

En el verano de 1957 se presentó, ante el Registro de la Propiedad Industrial, un solicitud de patente para introducir en España “Un procedimiento cíclico para la fabricación de bicarbonato sódico y sulfato amónico o sulfato sódico amónico”⁵⁴¹.

Los responsables de la empresa *Aprovechamientos Salineros S.A.* pretenden introducir un método de uso en Holanda⁵⁴², pero no ejecutado en España; se trata de un procedimiento cíclico para la fabricación de bicarbonato sódico y sulfato amónico, o sulfato sódico amónico, a partir de sulfato sódico, amónico, anhídrido carbónico y agua; o de un compuesto de las tres sustancias antedichas, partiendo de una solución inicial saturada de sal doble $\text{SO}_4\text{Na}_2 \cdot \text{SO}_4(\text{NH}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ o saturada de bicarbonato sódico en ciertas condiciones; tratando dicha solución en diversas etapas por calentamiento y/o enfriamiento y/o adicción de amoníaco y/o agua y/o de sulfato sódico y/o por precipitación y/o por cristalización, en condiciones tales que, obteniéndose las sales deseadas se recupere una solución que tenga la misma composición que la solución de partida. Según los autores, este procedimiento mejora la fabricación de bicarbonato sódico por el método de Solvay, que requiere la eliminación de grandes cantidades de lejías residuales.

Realmente, tanto el procedimiento presentado por *Aprovechamientos Salineros S.A.*, como el expuesto por José Ylla Conte, permiten obtener bicarbonato sódico que, si bien es un compuesto antiácido, el uso al que dirigen y destinan el procedimiento es fundamentalmente a la obtención de carbonato sódico, producto de extraordinario consumo y más encuadrado dentro de la industria química que en la estrictamente farmacéutica.

Las patentes españolas de medicamentos antiácidos: tablas

La revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido recoger tres patentes cuyo contenido está relacionado con los productos antiácidos, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

⁵⁴¹ AHOEPM, patente de introducción 236.072, solicitada por diez años, a favor de *Aprovechamientos Salineros S.A.*, sociedad con residencia en Barcelona, Rambla de los Estudios 109. El procedimiento se describe en una memoria de 27 hojas foliadas, escritas por una sola cara; la documentación se presentó en el Registro el 04/06/1957, la patente se concedió el 15/04/1958, siendo publicada el 16/09/1958.

⁵⁴² Patente holandesa 59.343, registrada el 14/01/1942.

Antiácidos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Ylla Conte, José	Barcelona	150.628	Procedimiento para la fabricación de bicarbonato sódico	Invencción
<i>Fábrica de Productos Químico y Farmacéuticos Abelló</i>	Madrid	157.890	Procedimiento para la obtención de silicatos de aluminio apropiados para fines terapéuticos	Invencción
<i>Aprovechamientos Salineros S.A.</i>	Barcelona	236.072	Un procedimiento para la fabricación de bicarbonato sódico y sulfato amónico o sulfato sódico amónico	Introducción

Antiácidos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Ylla Conte, José	150.628	16/10/1942	08/01/1943	16/04/1943
<i>Fábrica de Productos Químico y Farmacéuticos Abelló</i>	157.890	15/07/1942	08/03/1943	16/04/1943
<i>Aprovechamientos Salineros S.A.</i>	236.072	04/06/1957	15/04/1958	16/09/1958

Clasificación de las patentes de medicamentos antiácidos	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Antiácidos	
1.a. Silicatos de aluminio	1
1.b. Bicarbonato sódico	2
Total	3

8.2. Antiespasmódicos

Los antiespasmódicos son un grupo de medicamentos utilizados en el tratamiento de los espasmos de la musculatura lisa, calman o neutralizan las contracciones involuntarias, siendo útiles para aliviar el dolor de tipo espástico provocado por los espasmos digestivos, tanto gástricos como intestinales, los dolores cólicos tanto de origen hepático como nefrítico y también para mitigar los dolores menstruales y aquellos provocados por contracciones uterinas.

Distinguimos dos grupos de medicamentos antiespasmódicos, según su mecanismo de actuación:

- Antiespasmódicos anticolinérgicos, actúan bloqueando la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos.
- Antiespasmódicos no anticolinérgicos o musculotropos de acción directa sobre la fibra muscular lisa.

Antiespasmódicos anticolinérgicos. Los fármacos anticolinérgicos actúan bloqueando la acción de la acetilcolina sobre sus receptores, que bien pueden ser nicotínicos o muscarínicos. Los antagonistas nicotínicos bloquean la neurotransmisión ganglionar, tanto simpática como parasimpática, por lo que presentan importantes efectos secundarios que los incapacitan para su aplicación terapéutica⁵⁴³.

Los compuestos anticolinérgicos capaces de bloquear de forma competitiva los receptores muscarínicos colinérgicos, como la atropina, consiguen impedir la acción de la acetilcolina sobre el músculo liso y las glándulas exocrinas, por lo que inhiben la secreción salival, lacrimal, bronquial y ácida gástrica, dilatan la pupila del ojo produciendo midriasis, son broncodilatadores, aumentan la frecuencia cardíaca y actúan asimismo reduciendo el tono muscular y la frecuencia y amplitud de las contracciones, disminuyendo la motilidad gastrointestinal y enlenteciendo, por ende, el tránsito intestinal. Este efecto espasmolítico se ha utilizado para tratar patologías que cursan con aumento de la contractilidad muscular como cólicos, espasmos, distonías, síndrome de intestino irritable, etc.

Estos compuestos antiespasmódicos anticolinérgicos y antimuscarínicos antagonizan a la acetilcolina en los receptores muscarínicos y a su vez se pueden clasificar en:

- Anticolinérgicos con estructura de amina terciaria, que a su vez podemos diferenciarlos en:
 - Derivados de alcaloides naturales y derivados semisintéticos, como la atropina y la escopolamina.
 - Sintéticos como la dicicloverina.
- Anticolinérgicos con estructura de amonio cuaternario, entre los que diferenciamos:
 - Derivados de alcaloides naturales, como el butilbromuro de escopolamina, la metilbromuro de homatropina, el bromuro de metilescopolamina o el metilbromuro de octatropina.
 - Sintéticos, como el bromuro de clidinio y el bromuro de pimaverio, entre otros.

El prototipo de medicamento anticolinérgico es la atropina; este grupo de fármacos encontró utilidad y aplicación en diversos tipos de patologías: se emplearon como antiespasmódicos o espasmolíticos, para controlar la hiperacidez gástrica y el tratamiento de la úlcera gastroduodenal; como midriáticos; como antiasmáticos y, por su efecto sedante, también se aplicaron en medicación preanestésica e incluso como coadyuvantes en la terapéutica del mal de Parkinson.

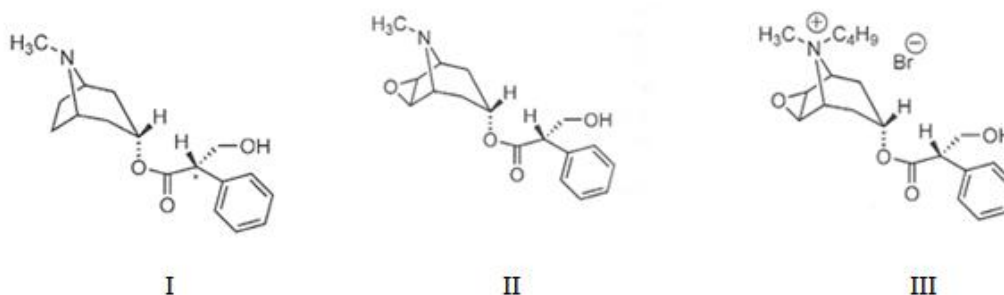
En la antigua Grecia, Roma e India ya se venían utilizando plantas que, ahora, sabemos que contenían alcaloides anticolinérgicos; incluso las damas de la Corte española las utilizaban para dilatar sus pupilas con fines estéticos⁵⁴⁴. Estos alcaloides anticolinérgicos se encuentran en varias especies de la familia de las Solanáceas como la belladona (*Atropa belladonna* L.), el beleño (*Hyoscyamus niger* L.) y el estramonio

⁵⁴³ FLÓREZ, Jesús. *Farmacología humana*. [3ª edición]. Barcelona: Ed Masson, 1997 (cf. pág. 741).

⁵⁴⁴ LANDAU, Rhalph; ACHILLADELIS, Basil; SCHARBINE, Alexander (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage Press, 1999 (cf. págs. 228-229).

(*Datura stramonium* L.), de las que pueden extraerse alcaloides como la atropina, atropina, hiosciamina y escopolamina. La estructura química de estos alcaloides contiene un núcleo de tropano, sistema formado por un anillo de piperidina metilado en el átomo de nitrógeno y otro de pirrolidina.

La escopolamina, también denominada hioscina, es el isómero levógiro de la mezcla racémica conocida como atropina; así como la hiosciamina es el isómero levógiro de la mezcla racémica atropina. La atropina a dosis elevadas, y aún más fácilmente la escopolamina, atraviesan la barrera hematoencefálica llegando a producir irritación y alucinaciones⁵⁴⁵.



I - Atropina (racémico) e hiosciamina (isómero levogiro). II - Atropina (racémico) y escopolamina o hioscina (isómero levógiro). III - N-butil bromuro de hioscina (buscapina)

La atropina fue aislada de las hojas de la belladona, en 1831, por el químico-farmacéutico alemán H.F. Mein; posteriormente, en 1881, el profesor alemán Albert Ladenburg (1842-1911), consiguió aislar la hioscina (escopolamina), gracias a sus trabajos sobre los principios activos de las Solanáceas, durante su estancia, como profesor de Química, en la Universidad de Kiel, donde trabajó entre 1873 y 1889.



Albert Ladenburg (1842-1911)
Otto Diels Institute of Organic Chemistry.
Universität Kiel

La escopolamina o hioscina, además de presentar, al igual que la atropina, un efecto antiespasmódico, también se utiliza como midriático, posee una acción

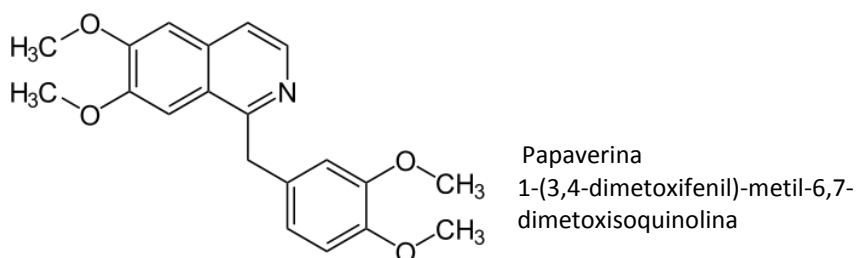
⁵⁴⁵ RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (cf. págs. 225-226).

paralizante sobre el sistema nervioso central por lo que, en un primer tiempo, se utilizó para frenar los temblores del mal de Parkinson; su actividad narcótica, con inducción del sueño, permitió que se empleara en intervenciones quirúrgicas, asociándola con analgésicos narcóticos tipo morfina ('cóctel hipnótico'), para conseguir una narcosis profunda, de varias horas de duración.

Tanto la atropina como la escopolamina son productos altamente tóxicos, por lo que deben ser usados en dosis muy pequeñas; de hecho el nombre *Atropa belladonna* que Carl von Linné asignó a la belladona se debe a la diosa mitológica griega, la *Parca Atropos*, que cortaba el hilo de la existencia, debido a los envenenamientos que provocaba su ingestión. Por otro lado, una sobredosis por escopolamina puede causar psicosis, delirio, parálisis e incluso la muerte.

El derivado N-butil-bromuro de escopolamina es un antiespasmódico anticolinérgico y antimuscarínico, con estructura de amonio cuaternario, que actúa antagonizando a la acetilcolina en los receptores muscarínicos; se utiliza, como antiespasmódico, en el tratamiento de los cólicos abdominales, administrado por vía oral permanece en el tracto gastrointestinal y actúa sobre el músculo liso del sistema digestivo, anulando los calambres y espasmos y relajando la musculatura lisa y, por tanto, anulando por vía indirecta el dolor que estos espasmos producirían; es muy útil también en el tratamiento de los espasmos menstruales y ginecológicos así como en los de vías urinarias. Si alguna fracción de esta droga pasara al sistema circulatorio no atravesaría la barrera hematoencefálica, debido a la carga positiva del nitrógeno cuaternario, con lo que se evitan los efectos adversos de la escopolamina en el sistema nervioso central.

Antiespasmódicos no anticolinérgicos. También llamados antiespasmódicos musculotropos porque ejercen su acción directa sobre la fibra muscular lisa; es el caso de la papaverina, la mebeverina, la pramiverina y la trimebutina, entre otros. Estos fármacos relajan la fibra muscular lisa de la pared gastrointestinal por un mecanismo directo, no mediado por receptores. El fármaco prototipo de este grupo es la papaverina, cuya acción miorelajante no se limita al tubo digestivo, sino que también es capaz de actuar a nivel de las vías urinarias y vasos sanguíneos.



La papaverina fue aislada, en 1848, de las aguas madres que quedaban tras la extracción de la morfina, por George Merck, hijo del farmacéutico alemán fabricante de alcaloides Emmanuel Merck; buscaba una sustancia analgésica, en la línea de la morfina, pero como la papaverina solo presentaba una débil actividad analgésica, el descubrimiento fue ignorado hasta que el farmacólogo estadounidense, David Macht, en 1916, describió su acción espasmolítica sobre el músculo liso⁵⁴⁶.

⁵⁴⁶ SNEADER, Walter. 2005. *Drug Discovery: a History*. Chichester: John Wiley & Sons L^{td} (cf. pág. 92).

Las patentes españolas de antiespasmódicos

En el periodo de tiempo seleccionado para nuestra búsqueda, solamente hemos recogido dos patentes relacionadas con este grupo terapéutico; una sobre un procedimiento para la obtención de N-butilbromuro de escopolamina, presentada por la entidad *Brugarolas Industrial y Comercial S.A.* (BICSA) y otra sobre la preparación de composiciones utilizables como medicamento espasmolítico, registrada a favor de Ramón María Ríos Garriga.

Brugarolas Industrial y Comercial S.A. (BICSA)

Con fecha 10 de mayo de 1957, la empresa *Brugarolas Industrial y Comercial, S.A.* (BICSA), presentó, ante el Registro de la Propiedad Industrial, una solicitud de patente para proteger, por diez años, un “Procedimiento para la obtención de N-butilbromuro de escopolamina”⁵⁴⁷, conocido en el extranjero, sobre el que reivindicaban los derechos de explotación.

La obtención, por vía sintética, de N-butilbromuro de escopolamina se consigue poniendo en contacto la base libre de escopolamina y el bromuro de etilo; si bien es verdad que, tanto si se trabaja a temperatura ambiente como a temperatura elevada, la reacción es muy lenta, requiere plazos de varios meses e, incluso con ayuda de disolventes, el producto obtenido resulta muy difícil de cristalizar.

El procedimiento que se reivindica consiste, fundamentalmente, en la utilización de determinados catalizadores, como los óxidos metálicos de níquel, cobalto, cerio o circonio que, aplicados en cantidades muy pequeñas, entre el 1 por 1.000 y el 1 por 10.000, facilitan la reacción entre el bromuro de butilo y la base escopolamínica, con lo que se abrevia el tiempo de reacción y, además, se consigue que resulte más fácil la cristalización del producto.

La reacción puede llevarse a cabo bien mezclando directamente las cantidades adecuadas de bromuro de butilo y de escopolamina, o bien disolviéndolas previamente en un disolvente apropiado, como el alcohol o el cloruro; una vez mezclada la masa reaccionante se añade el catalizador y se eleva la temperatura, sin rebasar los 90º C o la temperatura de ebullición de los disolventes en el caso en que se usen. La cristalización del producto obtenido se acorta con la utilización de catalizadores y, además, potestativamente, se puede facilitar ésta mediante el empleo de bajas temperaturas y con la adición de un cristalito de N-butilbromuro de escopolamina que produzca un encebado de la cristalización.

Ramón María Ríos Garriga

⁵⁴⁷ AHOEPM, patente de introducción 235.575, cuyo privilegio se solicita por diez años y para todo el territorio español y sus colonias, a favor de la entidad *Brugarolas Industrial y Comercial S.A.* (BICSA), con domicilio en Barcelona, en la Vía Layetana 92, principal. La memoria descriptiva, donde se detalla y reivindica el procedimiento, consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Barcelona; se presentó en Madrid el 10/05/1957, se otorgó el 03/06/1957 y se publicó el 01/11/1957.

A finales de mayo de 1957, Ramón María Ríus Garriga solicitó la protección de una patente, reivindicando los derechos de explotación de un procedimiento extranjero: “Método para la preparación de composiciones utilizables como medicamento espasmolítico”⁵⁴⁸.

En la búsqueda de nuevos espasmolíticos se habían ensayado aminas, amidas y obtenidos buenos resultados con ésteres, como los ésteres de ácidos acéticos disustituidos, conteniendo siempre nitrógeno básico en el componente alcohol; encontrándose que el éster de piperidino-etanol de ácido acético de di-n-butilo actuaba como un excelente espasmolítico. Posteriormente se encontró que los ésteres alifáticos y cicloalifáticos de ácido amigdalico, conteniendo el componente alcohol desde cinco a nueve átomos de carbono y ninguna cantidad de nitrógeno básico, presentan una actividad espasmolítica que se acerca a la de la papaverina, e incluso la supera a veces, con la ventaja de su menor toxicidad: por kilo de ratón, la DL50 para la papaverina es de 150 mg y para el éster de 3,3,5-trimetil-ciclohexanol es de 750 mg.

De acuerdo con estos datos, el autor de la patente presenta un método para la preparación de ésteres alifáticos y cicloalifáticos de ácido amigdalico, en los que su componente alcohol contenga de cinco a nueve átomos de carbono y ninguna cantidad de nitrógeno básico, resultando composiciones muy útiles como medicamentos espasmolíticos⁵⁴⁹.

La actividad de los distintos ésteres de ácido amigdalico con los distintos alcoholes se determina en trocitos de tripa de conejillos de Indias, en las que se provocan espasmos con acetilcolina, cloruro de bario e histamina, comparándose la actividad espasmolítica de los distintos compuestos frente a la de la papaverina, según se representa en el siguiente cuadro tomado de la memoria del expediente:

⁵⁴⁸ AHOEPM, patente de introducción 236.004 solicitado por Ramón María Ríus Garriga, de nacionalidad española y con domicilio en Barcelona, Plaza de la Bonanova 6. El procedimiento se describe en una memoria de seis hojas que se presentó, ante el Registro de la Propiedad Industrial, el 31/05/1957; se otorgó el 04/11/1957 y se publicó el 16/03/1958.

⁵⁴⁹ No son igualmente activos todos los ésteres, la función alcohol habrá de ser preferentemente primaria o secundaria, no encontrándose diferencia si se tomaba la forma levógira o la dextrógira del ácido amigdalico o bien del ácido di-amigdalico.

<u>Componente de alcohol</u>	<u>Acido amigdalico</u>	<u>Temperatura del punto de ebullicion o de disolucion del ester</u>	<u>Actividad frente a la papaverina</u>
n-amilalcohol	dl	167°C/20 mm.	algo inferior
1-metilbutanol	dl	156°C/19 mm.	" "
amilalcohol de fermentacion = mezcla de isomeros de 4-metilbutanol 2-metilbutanol	dl	162°C/25 mm.	más o menos igual
amilalcohol de fermentacion = mezcla de isomeros de 4-metilbutanol 2-metilbutanol	d		" " "

La preparación de las diferentes composiciones puede efectuarse de distintas maneras, a modo de ejemplo el autor presenta una preparación mediante esteración: calienta a 100° C, durante seis horas, la mezcla de 50 g de ácido di-amigdalico con 50 g de 3,3,5-trimetilciclohexanol (mezcla de cis y trans isómeros), haciendo pasar a través de ello gas seco de ácido clorhídrico; el producto obtenido se vierte en agua, después se neutraliza con bicarbonato de potasa, se extrae el éster con éter, posteriormente se seca con sulfato de sosa anhidro, se separa el éter destilándolo y el residuo se destila en vacío. La fracción cuyo punto de ebullición está en 192°-194° C a 14 mm es la que corresponde al éster de 3,3,5-trimetilciclohexilo de ácido amigdalico, el cual se obtiene con un rendimiento de 60-70%. El líquido, finalmente, se cuaja para obtener una materia sólida incolora con un punto de fusión de 42°C.

Las patentes españolas de antiespasmódicos: tablas

Sólo dos patentes sobre medicamentos espasmolíticos han sido localizadas, para el periodo de estudio, en el Archivo de la Oficina Española de Patentes y Marcas, las presentamos en la tabla que sigue a estas líneas.

Antiespasmódicos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Brugarolas Industrial y Comercial S.A.</i>	Barcelona	235.575	Procedimiento para la obtención de N-butilbrouro de escopolamina	Introducción
Rius Garriga, Ramón María	Barcelona	236.004	Método para la preparación de composiciones utilizables como medicamento espasmolítico	Introducción

Antiespasmódicos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Brugarolas Industrial y Comercial S.A.</i>	235.575	10/05/1957	03/06/1957	01/11/1957
Rius Garriga, Ramón María	236.004	31/05/1957	04/11/1957	16/03/1958

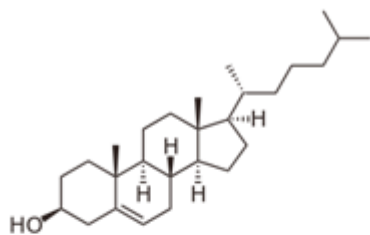
Clasificación de las patentes de medicamentos antiespasmódicos	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. N-butil bromuro de escopolomania	1
2. Ésteres alifáticos y cicloalifáticos del ácido amigdalico	1
Total	2

8.3. Coleréticos y derivados de los ácidos biliares

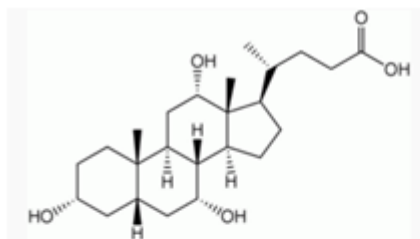
Los coleréticos son aquellos fármacos que aumentan la producción de la bilis, mientras que denominamos colagogos a aquellos otros que facilitan la expulsión de la bilis contenida en la vesícula biliar hacia el intestino, al propiciar la contracción de la vesícula y la relajación del esfínter de Oddi.

La vesícula biliar es un órgano que forma parte del aparato digestivo, tiene forma ovalada y unos 5-7 cm de largo, está localizada debajo del hígado al que queda unida por unos conductos: las vías biliares. La bilis, contenida en esta vesícula, es un líquido de un color que torna del amarillo al verdoso, de sabor amargo, producida en el hígado y que interviene en el proceso de la digestión, actuando como emulsificante de las grasas a las que convierte en micelas para favorecer su absorción; está compuesta por sales biliares, pigmentos biliares como la bilirrubina, proteínas, colesterol, fosfolípidos y, aproximadamente, un 97% de agua. La importancia de la bilis radica en las funciones que desempeña en el organismo, tales como la digestión de las grasas, favorecer la absorción de los ácidos grasos, el colesterol y otros lípidos del intestino, servir como vehículo para la excreción de diversos productos de desecho, como la bilirrubina que procede del catabolismo de la hemoglobina, o como el exceso de colesterol sintetizado en el hígado, asimismo desempeña un papel importante en la absorción de las vitaminas liposolubles D, E, K y A, también neutraliza el ácido en exceso del estómago antes de su entrada en el íleon.

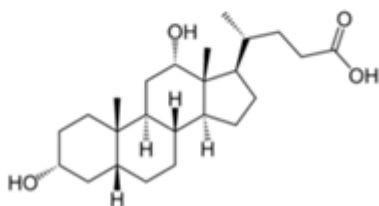
Los ácidos biliares se forman en el hepatocito a partir del colesterol proveniente de la dieta o del sintetizado en el hígado, entre estos ácidos se incluyen el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, los cuales, por medio de las bacterias digestivas, se transforman en ácido desoxicólico y ácido litocólico; cuando estos ácidos se combinan con glicina o taurina se forman los ácidos conjugados, las sales de estos ácidos conjugados con taurina o glicina forman las sales biliares, que se secretan en la bilis. Las sales biliares solubilizan el colesterol de la bilis.



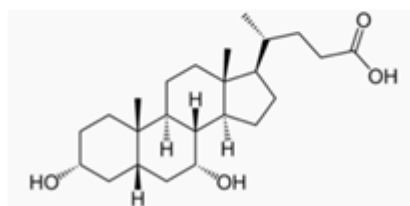
Colesterol



Ácido Cólico



Ácido Desoxicólico



Ácido Quenodesoxicólico

Cuando se produce un exceso en la concentración del colesterol de la bilis, puede llegar un momento en que este comience a cristalizar, formando cálculos o piedras de colesterol, que quedan dentro de la vesícula y pueden bloquear los conductos biliares, cursando con un dolor intenso en la zona.

El colesterol se empieza a depositar cuando se produce un desequilibrio entre la concentración de colesterol, que aumenta, frente a la cantidad de sales biliares y fosfolípidos, esto se mide por medio del 'índice litogénico', que mide la fracción entre el colesterol y la sales biliares junto a los fosfolípidos. Cuando hay un exceso de colesterol, o una disminución de sales biliares (por ejemplo por una deficiente síntesis de ácidos biliares), el colesterol puede precipitar generando cálculos⁵⁵⁰. La precipitación del colesterol puede ser provocada por diversas alteraciones, como una absorción excesiva de agua desde la bilis, una absorción excesiva de sales biliares y lecitina desde la bilis, una secreción excesiva de colesterol hacia la bilis y/o inflamación del epitelio de la vesícula biliar⁵⁵¹.

A parte de los cálculos de colesterol, que suponen un 75-80% de los cálculos biliares, también pueden encontrarse, en la vesícula biliar, cálculos pigmentarios, procedentes de anomalías en el metabolismo de la bilirrubina; están formados por sales cálcicas de bilirrubina insolubles en agua. Es importante distinguir la composición del tipo de cálculo, ya que los de colesterol son los únicos susceptibles de responder a un tratamiento farmacológico, mientras que el resto requieren un tratamiento quirúrgico.

La existencia de cálculos en la vesícula biliar, coleditiasis, puede desencadenar un cólico biliar, cuyo cuadro clínico se caracteriza por un dolor de inicio muy intenso, acompañado de náuseas y vómitos; pueden producirse colecistitis, ictericia y orinas

⁵⁵⁰ BENEDÍ GONZÁLEZ, Juana. "Trastornos hepáticos". En: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (ed.) *Farmacología y Farmacoterapia*, 4: 203-214. Madrid: Acción Médica, 1998.

⁵⁵¹ GUYTON, Arthur C. *Tratado de fisiología médica* [7ª edición. Traducción Jorge Orizaga Samperio]. Madrid: Interamericana/McGraw-Hill, 1988 (cf. pág. 779).

colúricas. Si la litiasis provoca una obstrucción completa de las vías biliares, el tratamiento indicado es el quirúrgico; sin embargo, los cálculos biliares de colesterol, que solo suelen producir una oclusión parcial, serían susceptibles de responder a un tratamiento farmacológico a base de ácidos y sales biliares, ya que estos solubilizan el colesterol y reducen el ‘índice litogénico’.

El tratamiento farmacológico se debe aplicar siempre que se cumplan una serie de premisas, como que los cálculos sean de colesterol, que la obstrucción sea parcial, que no exista calcificación de los mismos y que la vesícula se encuentre funcional. Para aliviar el dolor se aplicaran analgésicos y espasmolíticos anticolinérgicos y, para tratar la litiasis, se utilizan ácidos biliares, como el ácido quenodesoxicólico y el ácido ursodesoxicólico, agentes capaces de disolver progresivamente los cálculos biliares de colesterol y de revertir el aumento del ‘índice litogénico’. Es muy útil también el uso de la litotricia extracorpórea.

Los ácidos biliares, como el ácido quenodesoxicólico y el ácido ursodesoxicólico, un epímero 7 β -hidroxi del ácido quenodesoxicólico, reducen el contenido de colesterol en la bilis mediante un efecto inhibidor enzimático sobre la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, a la vez que actúan disolviendo lentamente los cálculos formados e impidiendo la aparición de otros nuevos.

Las patentes españolas de coleréticos y derivados de los ácidos biliares.

Durante nuestro trabajo de investigación en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), en el periodo de tiempo seleccionado, hemos encontrado dos patentes relacionadas con este grupo terapéutico.

Productos Farmacéuticos ORFI S.A.

Durante el verano de 1947, la empresa española *Productos Farmacéuticos ORFI S.A.*, pretendió introducir en España un “Procedimiento de preparación de los ácidos biliares de función cetónica”⁵⁵², para lo que presentó, en el Registro, una solicitud de patente que protegiera sus derechos de explotación sobre el procedimiento referido.

Ya era conocido que, por oxidación de los ácidos biliares hidroxilados, como el ácido cólico o colálico, el ácido desoxicólico y quenodesoxicólico y el ácido litocólico, entre otros, constituyentes naturales de la bilis de los animales, se obtienen los ácidos biliares de función cetónica, como el ácido dehidrocólico, ácido dehidrodesoxicólico o el ácido dehidrolítico. Este proceso oxidativo se había venido realizando con agentes de oxidación, como ácido crómico o los cromatos alcalinos, pero esta oxidación crómica solo podía llevarse a cabo si los ácidos a oxidar se encontraban en solución; sin embargo, los ácidos biliares hidroxilados son insolubles en agua, este inconveniente puede solucionarse de dos maneras:

⁵⁵² AHOEPM, patente de introducción 179.033, solicitado a favor de la razón social *Productos Farmacéuticos ORFI S.A.*, de la que no consta domicilio. El método se describe en una memoria de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras; está firmada y presentada en Madrid, el 23/07/1947, la patente se concedió el 27/07/1947 y fue publicada el 01/10/1947.

- Mediante una disolución previa en ácido acético cristalizable, procedimiento costoso que requiere una gran cantidad de ácido acético para mantener el ácido biliar en solución y además la recuperación del disolvente resulta difícil.

- Precipitando el ácido biliar en un líquido no miscible con el agua, o sobre una materia inerte, de manera que el ácido a oxidar quede repartido sobre una gran superficie, facilitando el ataque por el oxidante. Esta reacción debe efectuarse a una temperatura de 30-40° C, lo que exige ajuste de temperatura y además, para conseguir un buen estado de pureza, la separación final del producto de la oxidación resulta muy laboriosa.

Otro agente oxidante que también se había venido utilizando era el permanganato potásico.

Estos dos oxidantes, el ácido crómico y el permanganato potásico, presentan el inconveniente añadido de que la oxidación que provocan es difícilmente controlable por el operador, el rendimiento industrial de la operación es malo y la separación y purificación del ácido útil es costosa, con bajo rendimiento y originan un producto final, por ejemplo el ácido dehidrocólico, impuro y coloreado, lo que disminuye su valor comercial.

Para solucionar estos inconvenientes, sería necesario encontrar un oxidante capaz de actuar en frío, en un medio acuoso, que no dejara vestigios, que se decolore fácilmente y que, bajo unas determinadas condiciones, una vez puesto en marcha el proceso oxidativo, éste fuera controlable y se detuviera automáticamente una vez conseguido el producto final. En este sentido, se presenta el procedimiento objeto de esta patente, con el cual los autores defienden obtener ácidos biliares de función cetónica en general, y en concreto el ácido dehidrocólico, empleando bromo como agente oxidante de los ácidos biliares hidroxilados.

El método se desarrolla en los siguientes pasos: primero, los ácidos biliares hidroxilados se transforman en una de sus sales, de sodio o de potasio, o en uno de sus ésteres, solubles en agua, con lo que ya es posible la oxidación directa sin el empleo de ningún otro costoso disolvente; a continuación se utiliza, como agente oxidante, bromo, que permite un proceso controlable y seguro y, finalmente, si quedaran manchas coloreadas por vestigios del bromo utilizado como oxidante, la decoloración se consigue adicionando una pequeña cantidad de bisulfito de sodio.

El procedimiento se ha de desarrollar a un pH constante, para lo cual debe irse eliminando el ácido bromhídrico, conforme se va formando, bien sea con el empleo de una solución tampón, como una solución de bicarbonato de sodio, o por cualquier otro medio conocido. La reacción transcurre en frío. La oxidación por este procedimiento resulta controlable y fácilmente dirigida, permite obtener la cetonización de los ácidos biliares en presencia de taurina y glicolo, es decir de los ácidos biliares naturales brutos, lo que resulta una novedad que, hasta el momento, no se había realizado. Los autores afirman obtener un producto puro y mediante un procedimiento aplicable a los ácidos biliares hidroxilos.

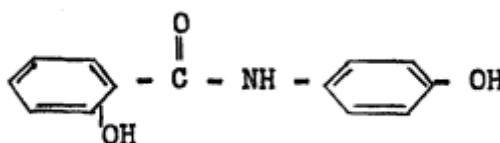
Como ejemplo, en la memoria se explica la preparación de ácido dehidrocólico a partir del ácido cólico; para ello, neutralizan una molécula de ácido cólico o colálico mediante una cantidad de álcali, así aibtienen una sal soluble de colato o colalato, a la

cual se añade, en frío, 5 moléculas de bicarbonato de sodio como solución tampón, después agregan 6 átomos de bromo líquido, y dejan reposar 24 horas a temperatura ambiente, agitando cada cierto tiempo; al cabo de este tiempo, el bromo depositado en el fondo del vaso va a ir desapareciendo al producirse la oxidación, el ácido bromhídrico que se forma se elimina gracias a la acción del bicarbonato de sodio, con desprendimiento de gas carbónico y la precipitación en gran estado de pureza del ácido dehidrocólico. El producto obtenido es oreado y lavado con una solución comercial de bisulfito sódico diluido, con lo que se consigue un producto muy blanco, que aún se puede purificar por recrystalizaciones y decoloraciones sucesivas hasta conseguir un producto de gran pureza, con un punto de fusión de 239,5° C, (el ácido puro presenta un punto de fusión de 240°) y un rendimiento final estimado por los autores en un 96%.

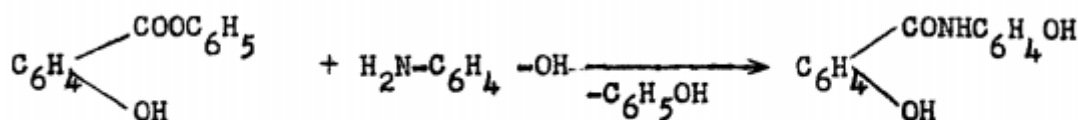
Laboratorios Gayoso. Hismar S.L.

No será hasta comienzos de 1958, cuando la empresa *Hismar S.L.*, propietaria del *Laboratorio Gayoso*, solicitara la protección de una patente sobre un método propio: “Un procedimiento de obtención de p-hidroxifenilsalicilamida”⁵⁵³.

La p-hidroxifenilsalicilamida, cuya fórmula estructural presentamos a continuación, es un producto que posee una enérgica acción colerética.



Este compuesto se obtiene gracias a la reacción entre el salicilato de fenilo (salol) y el p-aminofenol, trabajando en caliente, a 150-250° C, y posterior extracción del producto desecado al estado puro:



En la memoria se describe, a modo de ejemplo, la ejecución del método: los autores toman 50 partes de salol (salicilato de fenilo) y 26 partes de p-aminofenol, calientan entre 150-250° C durante varias horas, bajo agitación continua, con lo que obtienen una masa que dejan enfriar hasta 60-80° C y, para separar el crudo o producto de la reacción de la masa fundida, añaden 60 partes de alcohol absoluto, ponen a hervir a reflujo durante 30 minutos y precipitan con una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,05N, agitan y dejan en reposo, el resultado final es un crudo de color oscuro; para aislar el producto puro de las sustancias resinosas, que lo acompañan en el crudo,

⁵⁵³ AHOEPM, patente de invención a favor de la entidad HISMAR S.L., propietaria del *Laboratorio Gayoso*, cuyo domicilio social se ubica en Madrid, en la calle Jorge Juan 41. El procedimiento queda expuesto en una memoria descriptiva de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara. La documentación se presentó el 28/02/1958, la patente se concedió el 10/03/1958 y quedó publicada el 16/10/1958.

disuelven en 1.500 partes de NaOH 0,1N y, tras decoloración en caliente con carbón activo y posterior precipitación fraccionada, separa la p-hidroxifenil-salicilamida, que posteriormente es recristalizada en agua.

Las patentes españolas de coleréticos y derivados de los ácidos biliares: tablas

La revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido identificar dos patentes relacionadas con este grupo terapéutico, que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Coleréticos y derivados de los ácidos biliares				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Productos Farmacéuticos ORFI S.A.</i>	Barcelona	179.033	Un procedimiento de preparación de los ácidos biliares de función cetónica	Introducción
<i>Hismar S.A. [Laboratorio Gayoso]</i>	Madrid	240.410	Procedimiento de obtención de la p-hidroxifenil-salicil-amida	Invención

Coleréticos y derivados de los ácidos biliares				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Productos Farmacéuticos ORFI S.A.</i>	179.033	23/07/1947	27/07/1947	01/10/1947
<i>Hismar S.A. [Laboratorio Gayoso]</i>	240.410	28/02/1958	10/03/1958	16/10/1958

Clasificación de las patentes de medicamentos coleréticos y derivados de los ácidos biliares	
Tipo de patente	Número de expedientes
Ácidos biliares de función cetónica: ácido dehidrocólico	1
P-hidroxifenilsalicilamida	1
Total	2

8.4. Laxantes

La medicación purgante, también llamada catártica, es una de las más antiguas de la terapéutica. Durante los siglos XV, XVI, XVII e incluso durante el XIX, la purga constituía, junto con la sangría y la lavativa, el paradigma de los remedios; según los médicos franceses, se trataba de la terapéutica de las tres 's': *saigner* (sangrar), *senner* (purgar con sen) y *séringer* (aplicación de la lavativa), incluso se hacían purgas sistemáticas de acuerdo con los denominados 'calendarios de purga' que, durante la Edad Media e incluso después del Renacimiento, se llevaban a cabo por médicos

astrólogos e incluso por curanderos: se purgaba no solo a los enfermos, sino también a los sanos, de acuerdo con la posición de astros y estrellas⁵⁵⁴.

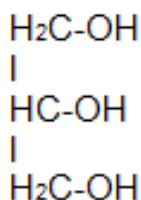
Los laxantes, purgantes o catárticos son medicamentos que promueven, regulan y facilitan la defecación, estimulando los movimientos peristálticos del intestino, por varios mecanismos de acción, de acuerdo con los cuales, podemos clasificar a los laxantes en los siguientes grupos⁵⁵⁵:

- Laxantes incrementadores de la masa intestinal.
- Laxantes lubricantes o suavizantes.
- Laxantes osmóticos.
- Laxantes estimulantes directos de la mucosa intestinal.

Laxantes incrementadores, o formadores de masa, son aquellos que aumentan el volumen del contenido intestinal; suelen ser compuestos hidrófilos, que absorben agua, se hinchan y aumentan la masa del bolo intestinal, lo que estimula por vía refleja la actividad peristáltica del intestino y, por tanto, su vaciamiento al exterior.

Se consideran laxantes de este tipo el salvado y la fibra dietética, los productos ricos en celulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, los productos con cutículas y los ricos en mucílago como la planta *Plantago ovata* L. (ispágula), y preparados de Psyllium. Estos productos tienen una gran capacidad para retener agua y aumentar el volumen de la masa fecal, dotándola de una consistencia adecuada y, a su vez, de estimular los movimientos peristálticos a fin de regular la evacuación y el tránsito intestinal. Se administran por vía oral, acompañados de la ingesta de agua, y suelen actuar al cabo de 12-24 horas; su efecto es suave y se emplean para regularizar el hábito intestinal.

Laxantes lubricantes o suavizantes, son un grupo de agentes surfactantes aniónicos, formado por aceites vegetales y minerales, que lubrican y ablandan la masa fecal, favoreciendo su humidificación y cambio de consistencia; dentro de este grupo se incluye el glicerol o glicerina, agente que, además de su efecto lubricante, administrado en forma de supositorio, presenta también un cierto efecto osmótico con la propiedad de ablandar y lubricar el bolo fecal y estimular la contracción rectal; dentro de este grupo de laxantes contamos también con el dioctil-sulfosuccinato, o docusato, que puede ser sódico, cálcico o potásico; el aceite de parafina y el aceite de ricino que, aunque nosotros lo hemos incluido entre los laxantes irritantes, algunos autores lo sitúan en este grupo, en razón del efecto lubricante del aceite.



Glicerol (1,2,3-propano triol), *fide* Goodman, Louis; Gilman, Alfred (ed.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996, pág. 986

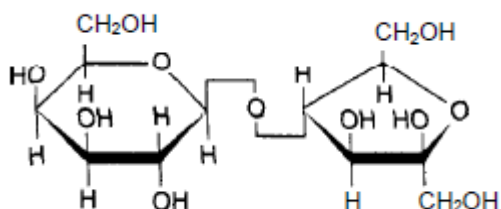
⁵⁵⁴ LORENZO-VELÁZQUEZ, Benigno. *Farmacología y su proyección a la clínica* [13ª edición]. Madrid: Oteo, 1976 (cf. pág. 525).

⁵⁵⁵ FLÓREZ, Jesús. *Farmacología humana*. [3ª edición]. Barcelona: Ed Masson, 1997 (cf. págs. 753-756).

Laxantes osmóticos, son compuestos que se absorben muy lentamente y permanecen en el intestino, donde actúan atrayendo agua hacia la luz intestinal, por un mecanismo osmótico; de este modo aumentan el volumen de la masa fecal y estimulan los movimientos peristálticos, favoreciendo el avance y eliminación del contenido abdominal. Son laxantes osmóticos:

- Las sales de magnesio y de sodio, como los fosfatos, citratos, carbonatos, sulfatos, hidróxidos; pueden utilizarse tanto por vía oral como por vía rectal, provocando una peristalsis rápida e intensa.

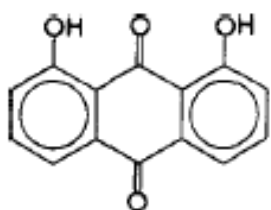
- Derivados de azúcares como la lactulosa, un disacárido de galactosa y fructosa; el lactitol, un disacárido de galactosa y sorbitol; y el propio sorbitol, un polialcohol de sorbosa. Son productos que no se absorben en el intestino delgado, llegan al colon, donde son metabolizados por las bacterias con producción de ácidos grasos de cadena corta, CO₂ e hidrógeno, lo que produce una disminución del pH que estimula la pared intestinal e incrementa el poder osmótico; estos productos tardan varios días en actuar.



Lactulosa, *fide* Goodman, Louis; Gilman, Alfred (ed.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996, pág. 986

Laxantes estimulantes, actúan por contacto, produciendo una irritación directa sobre la mucosa y, además, inhiben la absorción de electrolitos y agua desde la luz intestinal, con lo que también aumentan el líquido en intestino y estimulan la peristalsis. Son los laxantes más activos, su efecto es proporcional a la dosis y a la sensibilidad individual. En este grupo se incluyen:

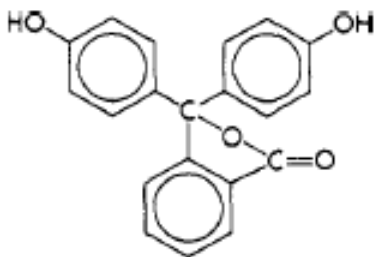
- Derivados antraquinónicos: como la 1,8-dihidroxi-antraquinona (dantrona) y sus derivados glucósidos, que encontramos en el ruibarbo, sen y cáscara sagrada. El sen y la cáscara sagrada son las principales fuentes de laxantes antraquinónicos. El sen procede de las hojas o las vainas de la *Casia acutifolia* Delile o de la *Casia augustifolia* Vahl. y la cáscara sagrada procede de la corteza de un arbusto, *Rhamnus purshiana* DC. Los preparados que contenían dantrona fueron retirados del mercado al relacionarse la administración de este producto con la aparición de tumores hepáticos e intestinales en animales de experimentación.



Dantrona (1,8-dihidroxi-antraquinona) *fide* Goodman, Louis; Gilman, Alfred (ed.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996, pág. 987.

- Derivados del difenilmetano, como bisacodilo, picosulfato sódico y fenolftaleína. Su efecto laxante no suele producirse en menos de seis horas; estos derivados actúan, primordialmente, en el colon y el efecto, dosis dependiente, presenta muchas variaciones interindividuales, dependiendo de la

sensibilidad del individuo al compuesto, de modo que una misma dosis puede ser ineficaz en determinados pacientes y producir retortijones y eliminación de un exceso de líquido en otros.



Fenoltaleína *fide* Goodman, Louis; Gilman, Alfred (ed.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996, pág. 987.

- Aceite de ricino; se obtiene a partir de la planta *Ricinus communis* L.; el aceite de ricino se ha venido utilizando, como purgante, desde tiempo inmemorial; actúa en el intestino delgado donde las enzimas digestivas liberan el ácido ricinoléico, un ácido carboxílico de 18 átomos de carbono, que es el principio activo. El mecanismo de acción se basa en la irritación que, sobre las mucosas intestinales provoca el principio activo, estimulando directamente el peristaltismo; esta irritación induce la acumulación de agua en el intestino, al inhibirse la absorción de sodio y agua se aumenta la masa fecal y disminuye su consistencia, junto a esto, el efecto lubricante del aceite contribuye al vaciado intestinal. Su efecto se manifiesta a las 1-3 horas de haber sido suministrado.

Las patentes españolas de laxantes

En el periodo de tiempo seleccionado para nuestra búsqueda, hemos recogido diez patentes relacionadas con este grupo terapéutico, cinco de ellas versan sobre el aceite de ricino, otras dos sobre laxantes formadores de masa, una de ellas a base de goma de semilla de algarrobo y la otra a base de hemicelulosa y manogalactanes, las tres patentes restantes de este grupo, que englobamos en ‘otros laxantes’, están orientadas a enmascarar las desagradables características organolépticas de los productos laxantes, buscando nuevas formas de administración de los mismos.

8.4.a. Laxantes estimulantes: aceite de ricino

Viuda de M. Brugarolas

A finales de 1940 se entregó en el Registro una solicitud de patente para introducir en España “Un procedimiento para dar solubilidad a los aceites de ricino”⁵⁵⁶. La instancia la presentara una mujer, cuyo nombre no aparece en la memoria: la diligencia se solicita a favor de la Sra. Viuda de M. Brugarolas, lo que nos da una idea de la situación social de la mujer en 1940.

⁵⁵⁶ AHOEPM, patente de introducción 151.287, solicitada a favor de la ‘S^{ra}. Viuda de M. Brugarolas’, de nacionalidad española. El procedimiento se redacta en una memoria descriptiva de un par de hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara, que se entregó en el Registro el 25/11/1940, la patente se concedió el 12/05/1942 y fue publicada el 01/10/1942.

Los aceites de ricino se enrancian fácilmente y esto resulta un inconveniente para su utilización industrial como lubricante; en principio, los aceites de ricino no se disuelven en aceites minerales, si se consiguiera resolver esta dificultad se conseguiría evitar el enranciamiento que dificulta su aplicación industrial como lubricante.

A resolver este inconveniente es a lo que tiende el objeto de esta patente de introducción. El método presentado consiste en someter, a los aceites de ricino, a una desintegración y polimerización molecular, que se consigue por tratamiento del aceite de ricino a temperaturas elevadas, de entre 280º y 325º C, ya sea en vaso abierto por ebullición, o en recipiente cerrado, como si se realizara una destilación; mantienen este tratamiento térmico hasta conseguir una pérdida de masa de entre un 8%-12%. Los aceites de ricino resultantes de este procedimiento, aún se pueden mejorar, neutralizando su acidez por tratamiento alcalino para que resulten completamente neutros. Los aceites de ricino así transformados resultan solubles en los aceites minerales, en cualquier proporción, consiguiéndose con la mezcla un aceite compuesto, que ya no se enrancia fácilmente y de altas condiciones lubricantes.

Se trata realmente de un proceso técnico para hacer soluble el aceite de ricino en aceites minerales, con el fin de su destino a usos industriales como lubricantes, más que a su aplicación terapéutica como purgante.

Pascual Ribera Herrando.

Será en marzo de 1943 cuando Pascual Ribera Herrando presente, ante el Registro de la Propiedad Industrial, una solicitud de patente para proteger un invento propio sobre un “Procedimiento para la obtención del Aceite de Ricino sólido”⁵⁵⁷.

Como reconoce el autor, el aceite de ricino es un purgante de cualidades inmejorables, pero su administración tropieza con el inconveniente de su olor y sabor repugnante, para que su aplicación terapéutica sea medianamente tolerable, es necesario enmascarar estas características organolépticas desagradables.

Sin embargo, el aceite de ricino, debido a su densidad, es muy difícil de emulsionar sin que se deterioren sus propiedades terapéuticas; es por esto que el peticionario ha estudiado un medio de fijación y de saponificación del aceite de ricino sin que se pierdan sus propiedades terapéuticas. El método propuesto consiste en someter al aceite de ricino a una elevación de temperatura, próxima a la ebullición, pero sin llegar a ella; en este punto, se añade cierta cantidad de manteca de cacao pura y, a los pocos minutos, cacao en polvo y carbonato de magnesio, se homogeniza la mezcla y, a continuación, se enfría bruscamente, a una temperatura muy baja.

La magnesio añadida ejerce una acción absorbente sobre el aceite de ricino, emulsionándolo y saponificándolo, contribuyendo además a complementar el valor terapéutico del mismo, ya que *per se* estimula la acción peristáltica y secretoria, absorbe gases del tracto abdominal atónico, neutraliza la acidez y oxida las fermentaciones

⁵⁵⁷ AHOEPM, patente de invención 160.693, solicitada por Pascual Ribera Herrando, de nacionalidad española y domicilio en Barcelona. El procedimiento se describe, reivindica y declara como nuevo y de propia invención en una memoria de cuatro páginas, escritas a máquina por una sola cara; está firmada y entregada en Madrid, a 13/03/1943; la patente se concedió el 11/05/1943 y fue publicada el 01/07/1943.

pútridas. El cacao contribuye a la saponificación del aceite y, además, es un estimulante de las funciones digestivas y del sistema nervioso.

La temperatura, sin llegar al punto de ebullición, a la que se desarrolla el proceso permite la saponificación del aceite de ricino sin que este pierda ninguna de sus propiedades terapéuticas y el cambio brusco de temperatura, al final del procedimiento, provoca una solidificación del producto que permite su moldeado, troquelado y cortado en pastillas, o de la forma que mejor se considere para su administración. La solidificación del producto final permanece y es estable a temperatura ambiente, solamente revierte tras la aplicación de calor. Se consigue así obtener un producto sólido, a base de aceite de ricino, de utilización terapéutica como laxante o purgante.

Laboratorio Mikra: Mariano Mingo Fernández

Con el objeto de proteger un invento propio, Mariano Mingo Fernández, en representación del *Laboratorio Mikra*, entregó en el Registro, a finales de 1943, la documentación requerida para solicitar una patente que le otorgara los derechos de explotación sobre “Un procedimiento industrial para la obtención de un producto derivado del aceite de ricino y sus componentes de propiedades purgantes”⁵⁵⁸.

Comienza la memoria descriptiva recordando las cualidades terapéuticas del aceite de ricino como purgante ideal ya que, además de ser bien tolerado por el organismo, puede actuar como laxante suave o purgante drástico y catártico, según la dosis; no obstante, reconoce que su administración está condicionada y limitada por lo desagradable de sus características organolépticas.

Para conseguir fórmulas que enmascaren el sabor y olor del aceite de ricino, los solicitantes, a través de su estudio y trabajos experimentales, mantienen haber obtenido unos derivados alquilados y acetilados de los componentes del aceite de ricino con propiedades purgantes, pero sin sus desagradables inconvenientes de sabor y olor, además, según sus autores, los productos resultantes son más fáciles de deglutir al presentar menor viscosidad que el aceite original.

Para ello se somete al aceite de ricino a un proceso de alquilación o acetilación en medio completamente anhidro. La alquilación se consigue calentando una mezcla de 200 kilos de etanol absoluto con 100 kilos de aceite de ricino, en presencia de un catalizador de condensación de tipo de ácido mineral; finalizado el tiempo de reacción, se elimina de la masa total el exceso de alcohol y de catalizador por un proceso de lavado y destilación; el residuo que queda se destila en alto vacío, recogiendo la fracción que pasa a 215º C; así obtienen 60 kilos de un líquido oleoso, incoloro, casi inodoro e insípido. El proceso de acetilación se realiza tratando el aceite de ricino con tres o cuatro veces de su peso de anhídrido acético o una mezcla de anhídrido y piridina, y llevada la mezcla a una determinada temperatura; al finalizar la reacción, se lava la masa bruta total, se seca y se fracciona en alto vacío recogiendo el producto incoloro, inodoro e insípido descrito.

⁵⁵⁸ AHOEPM, patente de invención 163.731, solicitada a favor de Mariano Mingo Fernández y *Laboratorios Mikra*, figuran en la memoria del expediente como residentes en Madrid, en la calle San Bernardo 120. La memoria se presentó el 15/11/1943, la patente fue concedida el 01/08/1944 y se publicó el 01/09/1944.

El producto final, según refieren sus autores, es un purgante derivado del aceite de ricino, de menor viscosidad y mejores características organolépticas que puede administrarse directamente o bien edulcorado y aromatizado adecuadamente.

Ramón Puig Vergés

Justo antes de las navidades de 1943, Ramón Puig Vergés entregó la documentación pertinente, describiendo un invento propio sobre “Un procedimiento para el mejoramiento de las cualidades del aceite de ricino”⁵⁵⁹ para el que solicita la protección de una patente.

El peticionario señala haber estudiado y ensayado un método basado en emulsionar el aceite de ricino puro con una horchata, preferiblemente de almendras, de modo que se disimule el sabor y olor del aceite. La emulsión que se consigue es de consistencia espesa y soluble en agua, por lo que es posible preparar, en el momento de la toma, una bebida fácil de deglutir y de más agradable sabor. En el momento de su elaboración y de modo potestativo, a gusto del usuario, se puede endulzar con azúcar refinado, bien de caña o de remolacha, con edulcorantes como la sacarina o con miel, incluso se puede potenciar el sabor con alguna esencia. Como frutos para la preparación de la horchata, pueden utilizarse, además de las almendras, nueces, avellanas, piñones y chufas, entre otros. Estos frutos favorecen la activación de las funciones digestivas, contribuyendo al efecto laxante y purgante del aceite de ricino.

Según el procedimiento operatorio, 100 g de almendras descascaradas se mezclan con 50 cm³ de agua filtrada, se dejan macerar y se trituran hasta lograr una pasta homogénea a la que se añaden 40 g de azúcar, unas gotas de esencia de menta y 10 g de goma arábiga o 5 g de goma tragacanto, que aportan el mucílago necesario para formar la horchata y favorecer la emulsión. El producto resultante se mezcla y emulsiona con aceite de ricino, en cantidad adecuada, hasta lograr un producto pastoso, de aspecto lechoso, al que se añade agua o infusiones; para su utilización basta tomar una parte de la emulsión y verterla en agua para su disolución, consiguiéndose una bebida de sabor agradable que conserva las propiedades terapéuticas del aceite de ricino.

Emilio Brugarolas Canals

Con objeto de proteger la propiedad y la explotación exclusiva sobre “Un procedimiento para la preparación de emulsiones edulcoradas de aceite de ricino”⁵⁶⁰, de invención propia, Emilio Brugarolas Canals solicitó, a finales de 1944, el amparo de una patente.

⁵⁵⁹ AHOEPM, patente de invención 164.219, a favor de Ramón Puig Vergés de nacionalidad española y residente en Barcelona. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria, de cuatro hojas, que está firmada y entregada en Madrid, el 23/12/1943; se concedió la patente al día siguiente, el 24/12/1943 y se publicó el 01/03/1944.

⁵⁶⁰ AHOEPM, patente de invención 168.276, solicitada por veinte años a favor de Emilio Brugarolas Canals, de nacionalidad y residencia españolas. La memoria descriptiva del procedimiento consta de tres hojas y fue entregada, junto con la documentación pertinente para la solicitud, el día 24/11/1944; la patente se concedió el 26/01/1945 y se publicó el 01/03/1945.

El procedimiento consiste en producir, por un lado, un mucílago, como agar, carragaen u otro y preparar, aparte, engrudo de almidón, mezclar estas dos preparaciones y añadir glicerina, mezclar y, bajo agitación continua, incorporar el aceite de ricino hasta conseguir una emulsión completa y perfecta, que puede edulcorarse con azúcar o sacarina y aromatizarse con vainilla, menta, café u otras materias odoríferas. La emulsión obtenida es blanca, se conserva indefinidamente y es soluble en agua, leche, café, e infusiones y puede ser edulcorada a gusto.

Con un ejemplo explicativo describe el procedimiento: se prepara, primero, un mucílago de carragaen, del que toma 250 g y se mezclan con 50 g de engrudo de almidón que contenga 10 g del mismo; se añaden 30 g de glicerina bidestilada de treinta grados; se calienta la mezcla suavemente y, bajo agitación continua, se va añadiendo, poco a poco, 380 g de aceite de ricino neutro. La mezcla se emulsiona en un aparato emulsionador dotado de un agitador.

8.4.b. Laxantes formadores de masa

José Serrallach Juliá. LAINCO (Laboratorios de Investigación Coloidal)

Durante los primeros meses de 1950, el químico José Serrallach Juliá, presentó un procedimiento de invención propia bajo el título de un “Nuevo método para la preparación de un laxante de imbibición retardada, a base de goma de semilla de algarrobo”⁵⁶¹, para el que recababa la protección de una patente.

Relacionada con esta patente, y fruto de su estancia en el Instituto Tecnológico de Massachusetts, en los Estados Unidos, existe de propiedad del solicitante, la patente americana 689.828 a la que hay que añadir, en lo referente a la fabricación del granulado, la patente española 153.993⁵⁶².

Según dichas invenciones, para la preparación de laxantes a base de goma de semilla de algarrobo, de imbibición retardada, se procede a mojar con agua el polvo de la goma y someterlo a presión para forzar a la masa a pasar a través de orificios pequeños, obteniéndose unos cilindros que pueden ser cortados en gránulos, antes o después del proceso de secado, con lo que, dada la naturaleza de la goma, se obtiene un producto con capacidad de imbibición retardada.

⁵⁶¹ AHOEPM, patente de invención 191.718, solicitada a favor de José Serrallach Juliá, de nacionalidad española y residencia en Barcelona, en la calle de Castillejos 239. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria, que fue entregada, en el Registro de la Propiedad Industrial, el 17/02/1950; la patente se concedió al día siguiente, 18/02/1950 y fue publicada el 16/05/1950.

⁵⁶² La patente de invención 153.993, también solicitada por José Serrallach Juliá, se otorgó por un “Procedimiento de obtención de un preparado granular”, obtenido a partir de las semillas de algarrobo *Ceratonía siliqua* L., de la que se preparaba una harina, que hasta el momento se venía utilizando como alimento del ganado y que, en adelante, se pretendía aplicar para nuevos usos. El procedimiento consistía en tomar la harina de la *Ceratonía siliqua* L. y, mediante imbibición de un líquido o de una mezcla de líquidos, convertirla en un cuerpo plástico, al que se somete a presión para hacerlo pasar por unos orificios a través de mallas; esta masa es secada de modo natural o artificial y finalmente, se puede someter a trituration. Este procedimiento se redactó en una memoria de cuatro hojas y se presentó el 09/08/1941.

De manera tradicional, la goma se obtenía pelando la semilla de algarrobo con ácido sulfúrico, lavando a continuación con agua, para eliminar el ácido, y secando después la semilla pelada al aire, a temperatura ambiente, o en estufas, con corriente de aire caliente. La administración del endospermo libre de piel y de germen, en su forma compacta y cruda, posee ya algún efecto laxante en pacientes con estreñimiento, pero produce pesadez de estómago y dolor de vientre en la mayoría de los casos. Además, durante el secado, el producto puede ser alterado por fermentos y contaminación bacteriana y, además, este proceso resulta largo y complicado.

La invención presentada consiste en someter al endospermo a un tratamiento que destruya las paredes intercelulares y su estructura interior; después del proceso de secado, se separa el germen del endospermo con una máquina especial y se procede a la trituración del endospermo, que es la parte de la semilla que contiene la goma; mediante la compresión natural de secaje, se obtiene un producto de imbibición retardada y de excelentes cualidades laxantes, sin trastornos secundarios, en opinión del autor.

Con el fin de aclarar el procedimiento, en la memoria se explican tres ejemplos operativos donde se especifican las cantidades de productos y las distintas condiciones de trabajo requeridas, en cada caso, para obtener el mencionado producto laxante.

000

El mismo solicitante presentará, durante el verano de 1950, la documentación pertinente para recabar la protección de una patente sobre otro procedimiento de invención propia sobre unos “Perfeccionamientos en los tratamientos de las hemicelulosas manogalactanes, para lograr una imbibición retardada, propia para usos terapéuticos”⁵⁶³.

Las hemicelulosas del tipo manogalactanes están constituidas por gomas como la goma de garrofín (*Ceratonia siliqua* L.) y la goma de guar (*Cyamopsis psoralioides* (Lam.) DC.), muy útiles en terapéutica para diversos usos, de los que la goma de garrofín constituye un excelente laxante.

El autor recuerda que hay gomas, como la zaragatona y la goma tragacanto, que presentan una imbibición rápida, tanto en polvo como en granulados, convirtiéndose en una masa viscosa que, cuando se administra por vía oral, puede alterar la viscosidad y la difusión de los jugos digestivos, alterando el tránsito intestinal con una sensación de pesadez y de digestión incompleta; tras ensayos y estudios, el solicitante considera que, de entre las gomas estudiadas, solo la goma de garrofín puede convertirse en el laxante mucilaginoso ideal tras el tratamiento especial que resulta ser el objeto de esta patente.

Según la técnica descrita, el endospermo se separa de la piel por métodos químicos y del germen por medios mecánicos y se somete a un proceso de molienda para obtener un polvo de endospermo de semilla de garrofín, que será el producto base sobre el que el solicitante desarrolla el procedimiento operativo, el cual consiste en

⁵⁶³ AHOEPM, patente de invención 194.378, solicitada por José Serrallach Juliá, con domicilio en el número 239 de la barcelonesa calle de Castillejos. El peticionario describe y reivindica el procedimiento en una memoria de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, la cual se firma y entrega en Madrid, el 28/08/1950; la patente se concedió a finales de año, el día 20/12/1950; se publicó el primer día del año siguiente, el 01/01/1951.

someter a este polvo a un tratamiento de empastamiento con agua hasta formar una masa plástica, a la que una vez desecada, se le da forma de granulado, el cual presenta características de imbibición retardada.

El proceso puede desarrollarse de varias formas:

- Con gran cantidad de agua y una granulación corriente.
- Con una cantidad media de agua y empleando presión.
- Con escasa cantidad de agua, agregando pequeñas cantidades de otras gomas, como karaya, y empleando gran presión.

Las distintas posibilidades operativas se aclaran con tres ejemplos, donde se describen cantidades, condiciones y aparataje, a la que vez que sirven como base de orientación ejecutiva, siempre teniendo en cuenta que, a más presión, menos cantidad de agua y, además, que la presencia de pequeñas cantidades de otra goma, también disminuye el porcentaje necesario de agua. El mejor rendimiento, que proporciona una mayor economía final en el resultado, se consigue con la adición de pequeñas cantidades de otra goma, como la karaya, junto con presión, ya que esto conduce a menor consumo de agua, menor duración en el proceso de secado y, por tanto, menos coste, además de menos peligro de fermentación o contaminación.

El producto empastado pasa por una cortadora-granuladora, secándose después a temperatura ambiente o bien en corriente de aire. A veces, los gránulos presentan una superficie rugosa y, para evitar que esto haga difícil la ingestión del producto, es conveniente recubrirlo con una capa finísima de una materia hidrófila que permita un suave deslizamiento; este proceso se realiza en un bombo giratorio donde los gránulos se recubren con una solución de goma de karaya y donde se secan con aire corriente, manteniendo el bombo en marcha. Así preparados, los gránulos presentan una superficie lisa, se humedecen al contacto con la saliva y son fáciles de ingerir.

También se pueden presentar en otras formas farmacéuticas, como en cápsulas de gelatina, en cuyo caso el tamaño del granulado debe ser reducido al de arenilla; o también en forma de comprimidos o pastillas, en cuyo caso, el granulado se humedece y la mezcla húmeda se pasa por un cedazo fino, se seca y se vuelve a tamizar; el resultante se somete a compresión directamente, sin necesidad de aglutinantes.

De cualquiera de las formas en que se presente el producto, se obtiene un laxante de inhibición retardada, de aspecto agradable y que no presenta efectos secundarios ni molestias al paciente estreñido, como sensación de pesadez en el estómago, no interfiere con la digestión por cambios en la viscosidad, ni por difusión o aceleración del tránsito, ya que no se convierte en mucílago hasta llegar al colon, como el autor demuestra con estudios radiográficos realizados con sulfato de bario.

Todo esto hace de este producto, a juicio del inventor, un laxante mejor que el resto de los laxantes hemicelulósicos, e incluso por encima de los laxantes a base de aceites minerales refinados, que en la mayoría de los casos disuelven las vitaminas liposolubles en el tramo intestinal, provocando un déficit vitamínico en el paciente.

8.4.c. Otros laxantes

Pedro Navarro Rodeja

El 28 de marzo de 1946, Pedro Navarro Rodeja presentó una solicitud de patente sobre “Un nuevo procedimiento para la preparación de purgantes y laxantes”⁵⁶⁴, fruto de una invención propia.

Con la intención de disimular el desagradable sabor de laxantes y purgantes, el peticionario presenta un procedimiento en el que, el medicamento laxante o purgante, se disuelve en un disolvente siruposo y se incorpora sobre la superficie de un fruto o semilla, como las almendras, que actúan como vehículo de administración del medicamento.

Para ello, se prepara primeramente un jarabe, diluyendo azúcar en un disolvente como el agua destilada, en proporción de 360 partes de agua por 640 de azúcar; el jarabe se clarifica con clara de huevo batida que, añadida al jarabe y calentando moderadamente, coagula la albúmina y arrastra las materias no disueltas; a continuación se decanta para eliminar estas impurezas y obtener el jarabe o líquido siruposo, sobre el que se agregan los productos laxantes o purgantes que se desea emplear, quedando listo el jarabe compuesto para la siguiente operación.

Paralelamente, se preparan almendras tostadas, desprovistas de cáscara y piel y se introducen en una paila; sobre ellas se vierte el jarabe y se va calentando, poco a poco, hasta que envuelva cada almendra, formando una capa alrededor de ellas; en esta capa va incluido el laxante o purgante. La operación debe continuar hasta que la capa obtenida en cada almendra tenga el espesor adecuado para que cada almendra lleve una dosis adecuada de purgante o laxante.

El autor también prevé dar una determinada coloración a las almendras, en función de la dosis, de manera que las de tipo laxante tengan un color diferente de las purgantes. El colorante, tipo carmín u otro colorante comestible inofensivo, se debe incorporar en el momento de preparar el jarabe. Al preparar el jarabe, también se puede añadir algún principio aromático como gotas de limón, naranja o bergamota, para dotar al medicamento de olor y sabor agradables. Una vez recubiertas las almendras por el jarabe con el laxante o purgante, se dejan secar y quedan preparadas para su administración y aplicación terapéutica.

Antonio Corral Gil

El empresario Antonio Corral Gil propone, en el verano de 1947, un nuevo “Procedimiento para la fabricación de jarabe laxante y alimenticio”⁵⁶⁵, fruto de un invento propio, a caballo entre la industria farmacéutica y la alimenticia.

⁵⁶⁴ AHOEPM, patente de invención 173.025, solicitada por Pedro Navarro Rodeja, con residencia en Barcelona. El procedimiento se describe y reivindica a través de una memoria explicativa de cuatro hojas, acompañada de la documentación correspondiente, que se entregó, en Madrid, el 28/03/1946; la patente se concedió el 29/03/1946 y se publicó el 01/05/1946.

⁵⁶⁵ AHOEPM, patente de invención 179.356, solicitada por veinte años a favor de Antonio Corral Gil, residente en Madrid, en la calle García de Paredes 1. La memoria en la que se describe el invento consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; fue presentada, junto con la documentación pertinente, el 19/08/1947; la patente se concedió el 04/09/1947 y fue publicada el 01/10/1947.

La patente se refiere a un procedimiento para la fabricación de un jarabe laxante, apto para usos farmacéuticos y alimenticios. Como materia prima utiliza higos secos o frescos, los cuales son ricos en azúcares, como la levulosa, y en principios solubles, como pectinas y albuminoides, que aportan las propiedades purgantes. El proceso operativo consiste en someter a los higos a un mecanismo de extracción para obtener tanto el ‘principio edulcorante’ como los demás componentes que, solubles o emulsionables, se arrastran en el líquido de extracción, el cual, de por sí, ya constituye un compuesto de propiedades laxantes y alimenticias.

El proceso extractivo puede efectuarse en frío o en caliente, dependiendo de los usos a los que se destine el producto final:

- Para usos alimenticios, la extracción se realiza en frío; en estas condiciones, el disolvente no arrastra los principios solubles (pectinas y albuminoides) y se pierden las propiedades purgantes. La extracción en frío puede hacerse por maceración, lixiviación o prensado, hasta que el disolvente no arrastre cantidades apreciables de levulosa.
- Para obtener el jarabe laxante, para usos farmacéuticos, la extracción debe realizarse en caliente, con riego continuo, por el procedimiento de ‘Soxlet’, o por cocción, presión de vapor o maceración en caliente, hasta el total agotamiento del fruto. Una vez obtenido el extracto, se condensa al aire o en vacío, dotándole de la densidad adecuada y que, a juicio del inventor, es ideal para personas delicadas, niños, diabéticos y tuberculosos. A este jarabe laxante, se le puede incorporar algún otro medicamento, como cocimiento de hojas de sen, maná u otros laxantes, con lo que se refuerza su acción, resultando un compuesto de propiedades purgantes suaves.

Alberto Bosch Orpinell

En el mes de marzo de 1949, Alberto Bosch Orpinell presentó, ante el Registro, una solicitud de patente para proteger “Un procedimiento de preparación de un purgante”⁵⁶⁶, fruto de su propia invención.

El solicitante considera que, para disimular el sabor e los purgantes, sería adecuado vehicular el medicamento en algún producto agradable, considerando muy adecuada a este fin la pulpa de determinadas frutas de tamaño pequeño y de cierta dureza o consistencia, como las cerezas, las cuales debían procesarse del siguiente modo: una vez limpias, mondadas y deshuesadas, se las somete a un proceso de almibarización hasta dejarlas a punto de glaseado, lo cual se consigue por ebullición con adición de azúcar o glucosa y jarabe a partes iguales; antes de que estén a punto de glasear, se las somete a un baño que contenga, convenientemente dosificada, la solución purgante, que puede ser de fenoltaleína u otra cualquiera adecuada. Esta operación debe repetirse, al menos, otra vez, a fin de que las celdillas de la pulpa queden perfectamente impregnadas del medicamento para asegurar su perfecta

⁵⁶⁶ AHOEPM, patente de invención 187.444, solicitada por Alberto Bosch Orpinell, residente en Barcelona, en el Paseo de Gracia 100. En la memoria se describe el modo operativo en cuatro páginas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara; está firmada, en Madrid, a 10/03/1949; la documentación reglamentaria se entregó el 14/03/1949; la patente se concedió el 04/06/1949 y la publicación data de 16/07/1949.

concentración y su eficacia medicamentosa. Finalmente se glasean los frutos con otro baño con azúcar o jarabe para que, al enfriarse y secarse, el azúcar cristalice en la superficie de la cereza tratada para transportar el purgante, dándole la apariencia de la escarcha.

Las patentes españolas de medicamentos laxantes: tablas

La revisión llevada a cabo en la documentación conservada en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo objeto de este estudio, nos ha permitido recoger diez patentes cuyo contenido está relacionado con los productos laxantes, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Laxantes				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Viuda de M. Brugarolas	Barcelona	151.287	Un procedimiento para dar solubilidad a los aceites de ricino	Introducción
Ribera Herrando, Pascual	Barcelona	160.693	Procedimiento para la obtención del aceite de ricino sólido	Invencción
Laboratorio Mikra; Mingo Fernández, Mariano	Madrid	163.731	Un procedimiento industrial para la obtención de un producto derivado del aceite de ricino y sus componentes, de propiedades purgantes	Invencción
Puig Vergés, Ramón	Barcelona	164.219	Procedimiento para el mejoramiento de las cualidades del aceite de ricino	Invencción
Brugarolas Canals, Emilio	Barcelona	168.276	Procedimiento para la preparación de emulsiones edulcoradas de aceite de ricino	Invencción
Navarro Rodeja, Pedro	Barcelona	173.025	Un nuevo procedimiento para la obtención de purgantes y laxantes	Invencción
Corral Gil, Antonio	Madrid	179.356	Un procedimiento para la fabricación de un jarabe laxante y alimenticio	Invencción
Bosch Orpinell, Alberto	Barcelona	187.444	Un procedimiento de preparación de un purgante	Invencción
Serrallach Juliá, José A.	Barcelona	191.718	Un nuevo método para la preparación de un laxante de imbibición retardada, a base de goma de semilla de algarrobo	Invencción
Serrallach Juliá, José A.	Barcelona	194.378	Perfeccionamientos en los tratamientos de las hemicelulosas manogalactantes para lograr una inhibición retardada, propia para usos terapéuticos	Invencción

Laxantes				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Viuda de M. Brugarolas	151.287	25/11/1940	12/05/1942	01/10/1942
Ribera Herrando, Pascual	160.693	13/03/1943	11/05/1943	01/07/1943
Laboratorio Mikra; Mingo Fernández, Mariano	163.731	15/11/1943	01/08/1944	01/09/1944
Puig Vergés, Ramón	164.219	23/12/1943	24/12/1943	01/03/1944
Brugarolas Canals, Emilio	168.276	24/11/1944	26/01/1945	01/03/1945

Navarro Rodeja, Pedro	173.025	28/03/1946	29/03/1943	01/05/1946
Corral Gil, Antonio	179.356	19/08/1947	04/09/1947	01/10/1947
Bosch Orpinell, Alberto	187.444	14/03/1949	04/06/1949	16/07/1949
Serrallach Juliá, José A.	191.718	17/02/1950	18/02/1950	16/05/1950
Serrallach Juliá, José A.	194.378	28/08/1950	20/12/1950	01/01/1951

Clasificación de las patentes de medicamentos coleréticos y derivados de los ácidos biliares	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Laxantes estimulantes: aceite de ricino	5
2. Laxantes formadores de masa	2
3. Otros laxantes	3
Total	10

8.5. Probióticos

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se entiende por probiótico aquellos microorganismos vivos que, cuando son suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo hospedador. Se trata de bacterias o levaduras que están presentes en alimentos, medicamentos o suplementos dietéticos. Los microorganismos probióticos utilizados más frecuentemente pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, son inocuos en cualquier circunstancia y no incluyen estirpes patógenas dentro del grupo al que pertenecen; una vez administrados estos microorganismos se incorporan a la microbiota intestinal, ejerciendo su efecto beneficioso.

Los probióticos son microorganismos externos que se aportan en cantidades bastante elevadas, del orden de 100-1000 millones de células por dosis, actúan favoreciendo los procesos digestivos, ayudan al sistema inmune y restablecen el equilibrio del organismo en determinadas situaciones, como infecciones intestinales, gastroenteritis, patologías diarreicas o cuadros intestinales post-antibióticos.

Los antibióticos actúan como biocidas, bactericidas o bacteriostáticos, frente a los microorganismos patógenos, pero al igual actúan frente a la flora saprofítica de la microbiota intestinal, por esto es recomendable la administración de probióticos en el curso de los tratamientos antibióticos para recuperar la flora perdida, siendo recomendable separar la toma del antibiótico y la de probióticos un mínimo de dos horas, para evitar que el antibiótico destruya las bacterias del probiótico.

Los probióticos, utilizados de manera controlada y en las cantidades adecuadas, pueden ser muy beneficiosos para la salud del individuo.

Las patentes españolas sobre probióticos

En el periodo de tiempo seleccionado para nuestra búsqueda, únicamente hemos recogido una patente relacionada con este grupo terapéutico y versa sobre la aplicación de este tipo de productos para restablecer la flora bacteriana tras la terapia antibiótica.

Instituto de Biología y Sueroterapia (IBYS)

A favor del *Instituto de Biología y Sueroterapia* (IBYS), se solicitó, en el mes de abril de 1953, una patente para proteger un “Procedimiento para reforzar las defensas orgánicas contra determinadas acciones nocivas en la medicación antibiótica”, fruto del trabajo de los técnicos de esta empresa⁵⁶⁷.

La modificación de la flora bacteriana normal del intestino, como consecuencia de la terapia antibiótica, ocasiona trastornos gastrointestinales de diversa índole, ya que estos gérmenes tienen la misión de facilitar la digestión de los alimentos protéicos y la síntesis de las vitaminas del complejo B y la vitamina K. La defectuosa transformación de las proteínas puede dar lugar a productos tóxicos y el déficit vitamínico ocasionado por la destrucción total o parcial de la flora intestinal puede originar trastornos que, con bastante frecuencia, se presentan tras un tratamiento prolongado con antibióticos. Para solucionar este problema los solicitantes presentan un procedimiento que se basa en la implantación artificial, en el intestino, de una flora bacteriana insensible a la acción de los antibióticos y capaz de suplir, en sus funciones, a la flora habitual normal y evitar los cuadros clínicos post-antibióticos. Para ello se prepara dicha flora artificial mediante fermentos vivos, aislados de organismos previamente tratados con antibióticos, o de los productos procedentes de dichos organismos, cultivados por cualquiera de los procedimientos habituales *in vitro*, por tratamiento sucesivo con distintos antibióticos en dosificaciones progresivamente crecientes y cuyos fermentos son los supervivientes a la acción agresiva de los antibióticos. Una vez preparada de este modo la flora artificial, ya insensible o resistente a la acción antibiótica, se puede administrar al paciente durante el tratamiento antibiótico, con independencia una de otro.

Las patentes españolas sobre probióticos: tablas

La revisión llevada a cabo, a través del Archivo Histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, únicamente nos ha permitido identificar una patente relacionada con este grupo terapéutico, que presentamos a continuación.

Probióticos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia</i> (IBYS)	Madrid	208.881	Procedimiento para reforzar las defensas orgánicas contra determinadas acciones nocivas en la medicación antibiótica.	Invencción

Probióticos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia</i> (IBYS)	208.881	21/04/1953	27/06/1953	01/08/1953

⁵⁶⁷ AHOEPM, patente de invención 208.881, solicitada a favor del *Instituto de Biología y Sueroterapia* (IBYS), laboratorio madrileño ubicado en la calle Bravo Murillo 53. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de tres hojas, mecanografiada por una sola cara; la solicitud se presentó el 21/04/1953, la patente se concedió el 27/06/1953 y se hizo pública el 01/08/1953.

Finalmente, hemos recogido 18 expedientes relacionados con procedimientos de obtención de medicamentos para el tratamiento de patologías del Aparato Digestivo, que clasificamos de acuerdo con la siguiente tabla:

Clasificación de las patentes de medicamentos para el tratamiento de afecciones del Aparato Digestivo	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Antiácidos	3
2. Antiespasmódicos	2
3. Coleréticos	2
4. Laxantes	10
5. Probióticos	1
Total	18

9. Arsenicales y derivados

Desde antiguo se han venido utilizando compuestos con arsénico como agentes terapéuticos y como venenos. El trióxido de arsénico fue usado como cauterizante en el tratamiento de úlceras y lesiones de la piel en uso externo, e incluso fue aplicado como terapia antitumoral, tanto en uso externo como interno⁵⁶⁸. Paracelso utilizó estos compuestos en aplicaciones locales para el tratamiento tanto de úlceras como de tumores como el epiteloma; sin embargo, consideraba que esta sustancia era demasiado tóxica para su uso interno; a él se debe el proceso de fundir arsénico con nitrato potásico para obtener arsenato potásico, el cual disolvió en solución alcohólica para formar el ‘Liquor Arsenici Fixi’, una preparación que, más tarde, fue recomendada por Jan Baptista Van Helmont, en su *Ortus Medicinae*, publicado en 1648, bajo la recomendación de que solo debía ser utilizada para aplicaciones externas⁵⁶⁹.

En el siglo XVIII, el médico y farmacéutico inglés Tomás Fowler preparó una solución similar a base de arsénico, conocida como ‘licor de Fowler’, que vendía como remedio secreto para aliviar enfermedades de la piel y como alternativa a la quinina en el tratamiento del paludismo. Las propiedades del ‘licor de Fowler’ en el tratamiento de las fiebres intermitentes y los dolores de cabeza periódicos fueron publicadas por Fowler en 1786⁵⁷⁰. El ‘licor de Fowler’ se administraba a dosis de 5 a 10 gotas, modificable según criterio del médico; los tratadistas farmacéuticos del XIX le señalan como “un medicamento muy peligroso cuya administración exige gran prudencia”⁵⁷¹. En 1865 un médico alemán, Heinrich Lissauer, administró el ‘licor de Fowler’ a una paciente con leucemia, observando en ella una mejoría de su estado general, aunque lamentablemente moriría poco tiempo después; a partir de este momento, el ‘licor de Fowler’ fue utilizado como remedio frente a la leucemia. Durante el siglo XIX el ‘licor de Fowler’ se utilizó también como tónico reconstituyente⁵⁷². Con el tiempo el ‘licor de Fowler’ fue incluido como medicamento en las farmacopeas oficiales españolas,

⁵⁶⁸ RIDDLE, John M. “Ancient and medieval chemotherapy for cancer”. *Isis*, 76: 319-330. Chicago, 1985.

⁵⁶⁹ HELMONT, Ioanne Baptista van. *Ortus medicinae id est, initia physicae inaudita. Progressus medicinae novus, in morborum ultionem. ad vitam longam*. Amsterdam: Apud Ludovicum Elzevirium, 1648. Un análisis de la cuestión en SNEADER, Walter. *Drug Discovery: a History*. Chichester: John Wiley & Sons L^{td}, 2005 (cf. pág. 49).

⁵⁷⁰ FOWLER, Thomas. 1786. *Medical report of the effects of arsenic in cases of agues, remittent fevers and periodical headhaches*. London: [s.i.], 1786.

⁵⁷¹ MILNE-EDWARDS, H; VAVASEUR, P. 1831. *Manual de material médica o sucinta descripción de los medicamentos [Traducido del francés, de la segunda edición, por Luis Oms y José Orriols Ferrerías]*. Barcelona: Imprenta de Manuel Saurí y Compañía (cf. vol. 1, pág. 317).

⁵⁷² Los habitantes de las regiones montañosas de Estiria y Tirol, en Austria, ingerían diariamente pequeñas cantidades de arsénico, en forma de anhídrido arsenioso, como tónico vigorizante, con objeto de mejorar la fuerza muscular y la resistencia al trabajo. Empezando por dosis bajas, estos individuos ‘arsenicófagos’, llegaban a ingerir hasta 30-40 centigramos sin presentar señales de intoxicación o envenenamiento, cuando lo habitual era que, una dosis de 3 centigramos de anhídrido arsenioso, pudiera llegar a ser mortal (MILNE-EDWARDS, H; VAVASEUR, P. 1831. *Op. cit. ut supra*).

apareciendo incluso en la IX edición, la impresa en 1954, donde se explicaba su preparación, ensayo y valoración⁵⁷³.

La exploración e nuevos territorios coloniales durante el siglo XIX, permitió un mejor conocimiento de las enfermedades tropicales, como la enfermedad del sueño producida por un protozoo del género *Tripanosoma*, que se transmite a los humanos a través de un vector, la mosca tse-tsé; para aliviar los síntomas de esta enfermedad, el médico y misionero escocés David Livingstone (1813-1873), explorador del África central, utilizó con cierto éxito el ‘licor de Fowler’, sus resultados fueron publicados en 1858⁵⁷⁴. En 1902 el médico francés Alphonse Laveran (1845-1922) junto con el biólogo Felix Mesnill (1868-1938) consiguen, en el Instituto Pasteur, infectar a ratones con dos variedades de organismos productores de tripanosomiasis, consiguiendo así un modelo experimental animal que permitió ensayar cientos de compuestos, en la búsqueda de algún tratamiento eficaz frente a la tripanosomiasis.

En 1863 Antoine Béchamp sintetizó el ácido arsanílico (p-aminofenilarsónico), calentando anilina con ácido arsénico, esta sustancia fue comercializada, a comienzos del siglo XX, por la empresa alemana *Vereinigte Chemische Werke* en Charlottenburg, bajo el nombre de ‘Atoxyl’, debido a la no confirmada afirmación de que era 40-50 veces menos tóxica que el ‘licor de Fowler’ o cualquiera de los arsenicales inorgánicos utilizados hasta el momento. El ‘Atoxyl’ (ácido arsanílico o p-aminofenilarsónico) se manifestó como un producto quimioterapicamente activo frente a tripanosoma, sin embargo resultó ser más tóxico de lo que, por su esperanzador nombre, se esperaba de él y acabó provocando ceguera en humanos por afectación del nervio óptico.

A finales del siglo XIX y comienzos del XX, la industria de los colorantes estaba en pleno apogeo; Paul Erlich (1854-1915), médico alemán, Premio Nobel de Medicina en 1908, estuvo trabajando con estos compuestos, valorando sus propiedades biológicas y comprobando que los colorantes teñían selectivamente ciertas partes de las células sanguíneas. En base a esta observación, Erlich planteó la idea de la existencia de quimiorreceptores o zonas específicas de unión donde se fijaría el colorante, e incluso propuso que los microorganismos patógenos presentarían quimiorreceptores diferentes que los que tendrían las células del hospedador, lo cual podría aprovecharse para diseñar líneas de investigación de productos terapéuticos específicos capaces de unirse selectivamente a las células de los organismos patógenos y actuar frente a ellos, sin dañar las células del hospedador. En este sentido, Erlich estuvo trabajando con el colorante azul de metileno y observando que este colorante se unía selectivamente al *Plasmodium* productor de la malaria, y lo destruía; administró capsulas de azul de metileno a dos enfermos afectados de una forma benigna de malaria, consiguiendo la recuperación de ambos. Posteriormente se comprobó que el azul de metileno no era eficaz frente a formas más severas de malaria y, además, era muy tóxico. A pesar de estos inconvenientes, esta fue la primera vez que se conseguía curar una enfermedad infecciosa con un compuesto de origen sintético.

⁵⁷³ REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA. *Farmacopea oficial española [9ª edición]*. Madrid: Estados, 1954. 2 vols.

⁵⁷⁴ LIVINGSTONE, David. “Arsenic as a remedy for the tse-tse bite”. *British Medical Journal*. 1: 360-361. London, 1858.

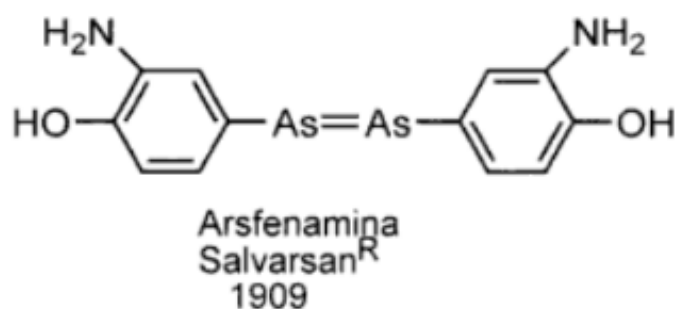
Posteriormente Paul Erlich trabajó con diferentes colorantes, a los que enfrentó con distintos cultivos de organismos patógenos, de los que pudo disponer por haberse aislado previamente, proporcionándole modelos biológicos experimentales de trabajo; en concreto trabajó con protozoos (*Plasmodium* y *Trypanosomas*) y con espiroquetas productoras de la sífilis (*Treponema pallidum*). Considerando el hecho de que los colorantes se unían selectivamente a determinadas estructuras celulares de los microorganismos patógenos, pero no a las células del hospedador, Erlich planteó la idea de incorporar alguna sustancia tóxica o venenosa, como el arsénico, a estos colorantes, que actuaría a modo de vehículo portador, dirigido a destruir los agentes patógenos causantes de la enfermedad, es el concepto de lo que se denominó como ‘bala mágica’.

Las enfermedades producidas por protozoos ya habían sido tratadas con compuestos de arsénico, tanto inorgánicos, como el ‘licor de Fowler’ (arsenito sódico en solución alcohólica), como orgánicos, tales como el citado ‘Atoxyl’ (ácido arsanílico o p-aminofenilarsónico), a partir del cual el equipo de Erlich sintetizó, por variaciones estructurales, cientos de derivados orgánicos del arsénico, en concreto el ‘compuesto 606’, sintetizado por su asistente A. Bertheim en 1907, se probó frente al tripanosoma sin éxito, por lo que quedó almacenado en el laboratorio; se le dio el nombre de ‘compuesto 606’, por hacer el número 606 de los sintetizados en el laboratorio.

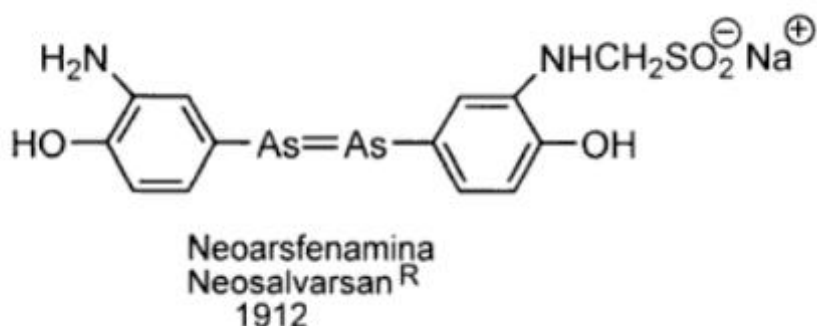
En 1905, Fritz Schaudini y Erich Hoffmann, desde la Oficina de Sanidad del Reich (*Reichsgesundheitsamt*), en Berlín, consiguieron aislar la espiroqueta causante de la sífilis, *Treponema pallidum*; tras conversaciones de Erich Hoffmann con Paul Erlich, y dado que había aspectos metabólicos comunes entre los tripanosomas y las espiroquetas, se decidió probar la actividad de los arsenofenoles sustituidos y aislados por el equipo de Paul Erlich frente a *Treponema pallidum*. Se aprovechó la iniciativa de Sacachiro Hata, del Kitasato Institute de Tokio, quien había desarrollado un método para infectar conejos con sífilis, proporcionando modelos animales de experimentación. De este modo se fueron probando cientos de compuestos, comprobándose que el ‘compuesto 606’ presentaba propiedades curativas en los conejos infectados con sífilis.

Como resultado de estos esperanzadores descubrimientos, Paul Erlich acordó, con la compañía *Hoechst*, solicitar una patente sobre el ‘compuesto 606’, entregándose la solicitud el 10 de junio de 1909, los detalles de su síntesis se publicarían algo más tarde⁵⁷⁵. La compañía *Hoechst* llevó a cabo el proceso de la síntesis a nivel industrial del ‘Salvarsan’ (arsfenamina diclorhidrato de 3,3'-diamino-4,4'-dihidroxi-arsenobenceno); lo comercializó en 1910.

⁵⁷⁵ EHRLICH, Paul; BERTHEIM, A. “Über das salzsaure 3,3'-Diamino-4,4'-dioxarsenobenzol und seine nächsten Verwandten”. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 45: 756-766. Weinheim, 1912.



Posteriormente se incorporó, al anillo aromático, un sulfinato; se obtuvo el 'Neosalvarsan', un compuesto soluble en agua y que permitía su administración intramuscular.



Tras él se obtendrán otros derivados, también solubles, como el derivado glicólico 'Solu-Salvarsan'. Los salvarsanes, compuestos químicos sintéticos, fueron el tratamiento de elección en el tratamiento de la sífilis, hasta que fueron superados por la penicilina.



Salvarsanes comercializados. Colección de Félix Castañón, 2014

Las patentes españolas sobre arsenicales y compuestos terapéuticos derivados del arsénico

Sobre este tipo de compuestos terapéuticos hemos recogido cuatro patentes que pasamos a describir a continuación.

Laboratorio del Dr. Esteve

Los representantes del *Laboratorio del Dr. Esteve* presentaron, a finales de 1942, la documentación necesaria para solicitar la protección de una patente sobre un “Procedimiento de preparación de un derivado arsenical utilizable en terapéutica”⁵⁷⁶, conocido y desarrollado en el extranjero, pero no practicado ni puesto en ejecución en España. Se trata de un procedimiento para obtener el clorhidrato de para-hidroxi-meta-amino-fenil-arsenóxido a partir del ácido para-hidroxi-meta-amino-fenil-arsínico o del ácido para-hidroxi-meta-nitro-fenil-arsínico o de los arsenobencenos o de sus homólogos y derivados. El producto así obtenido, el para-hidroxi-meta-amino-fenil-arsenóxido, resulta ser un medicamento eficaz en el tratamiento de enfermedades producidas por diferentes microorganismos y presenta ventajas frente a los arsenobencenos.

Para la obtención del clorhidrato citado, primero se prepara un arsenóxido como producto intermedio, para lo cual se disuelve el ácido hidroxi-amino-fenil-arsínico en agua acidulada con ácido clorhídrico, a continuación se añade ioduro potásico, sobre esta mezcla se pasa una corriente de gas sulfuroso, después se alcaliniza la solución y se precipita el arsenóxido con cloruro sódico, separándose por filtración para posteriormente someterlo a desecación al vacío.

El producto obtenido es utilizado como intermedio para preparar el clorhidrato, para lo cual se disuelve en alcohol, se filtra al vacío y se lava el residuo con alcohol; el filtrado se vierte sobre éter; se filtra de nuevo y, sobre el líquido recogido, se añade la cantidad de alcohol clorhídrico que contenga 1/10 de mol de ácido clorhídrico, para que precipite así el clorhidrato en forma de hemi-alcoholato.

Este producto, el clorhidrato de para-hidroxi-meta-amino-fenil-arsenóxido es un polvo blanco, muy higroscópico, soluble en agua y alcohol, insoluble en éter y acetona, de peso molecular de 258,5, con un 29% de arsénico y cuya solución acuosa presenta un pH de alrededor de 4.

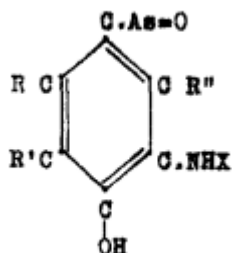
El clorhidrato de para-hidroxi-meta-amino-fenil-arsenóxido descrito también puede obtenerse por reducción del ácido para-hidroxi-meta-nitro-fenil-arsínico o por oxidación de los arsenobencenos o de sus homólogos y derivados.

⁵⁷⁶ AHOEPM, patente de introducción 159.387, solicitada a favor de la razón social española *Laboratorio del Dr. Esteve* ubicada en Barcelona. El procedimiento reivindicado se describe en una memoria de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara. La documentación requerida para la solicitud se entregó en el Registro el 23/11/1942, la patente fue concedida el 08/04/1943 y finalmente se publicó, dos años más tarde, el 16/04/1945.

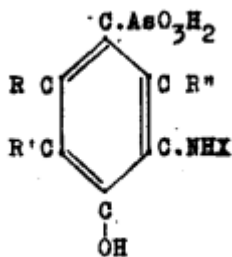
Juan Miquel Quintilla

Sobre las mismas fechas, otro solicitante, Juan Miquel Quintanilla, introdujo en España un “Procedimiento de preparación del para-hidroxi-meta-fenil-arsenóxido y sus derivados de sustitución”⁵⁷⁷, sobre el cual reclamaba la protección de una patente que asegurara los derechos de explotación.

La patente se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de arsenóxidos aromáticos hidroxilados en ‘para’ y aminados en ‘meta’, que responderían a la siguiente fórmula estructural:



Estos arsenóxidos, en forma de clorhidratos o de sus sales alcalinas, se obtienen por reducción de los correspondientes ácidos arsónicos, compuestos con la siguiente estructura química:



donde R y R' pueden ser átomos de hidrógeno o radicales alcohilo o cicloalcohilo, iguales o diferentes entre sí, y X puede ser un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o cicloalcohilo.

Para llevar a cabo esta reducción, la disolución del correspondiente ácido arsónico en ácido clorhídrico, ha de tratarse con anhídrido sulfuroso o hidrosulfito sódico, en presencia de ioduro potásico o ácido iodhídrico como catalizadores, con adición posterior de amoníaco hasta reacción alcalina; las reacciones que así se producen llevan a la obtención del correspondiente arsenóxido, que se aísla por los procedimientos habituales de precipitación, por ejemplo con cloruro sódico, filtración, lavado y secado posterior.

Los derivados obtenidos pueden convertirse en sus correspondientes clorhidratos por purificación y tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico, para ello el arsenóxido obtenido previamente, como por ejemplo, el para-hidroxi-metil-amino-fenil-arsenóxido, se disuelve en alcohol absoluto, se filtra y, al filtrado, se le añade éter absoluto y ácido clorhídrico alcohólico, gota a gota, hasta que precipite el clorhidrato que se forma; finalmente se filtra, se lava con éter absoluto y se seca.

⁵⁷⁷ AHOEPM, patente de introducción 159.428, solicitada por Juan Miquel Quintanilla, de nacionalidad española y residencia en Barcelona. La memoria descriptiva entregada junto a la documentación pertinente, consta de cuatro hojas foliadas y escritas por una sola cara, está presentada el 06/11/1942; según los datos del Archivo, se concedió el 10/04/1943 y se publicó el 16/04/1943.

Todos estos arsenóxidos, en forma de clorhidratos o de sus sales alcalinas, son derivados quimioterápicos que se obtienen por reducción de los correspondientes ácidos arsónicos y están dotados de importantes propiedades terapéuticas.

Juan Abelló Pascual

Con fecha 7 de febrero de 1945, Juan Abelló Pascual, probablemente en representación de la *Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló*, presentó, en el Registro de la Propiedad Industrial, la documentación necesaria para solicitar dos patentes sobre dos procedimientos de invención propia, ambos sobre mejoras en procesos ya conocidos.

El expediente de “Mejoras introducidas en el procedimiento de obtención del ácido para-oxi-fenil-arsínico”⁵⁷⁸ supone una modificación significativa: el método habitual para la obtención del ácido para-oxi-fenil-arsínico consistía en realizar un primer paso, diazoando una solución de para-aminofenol en agua y exceso de ácido clorhídrico, con ácido nitroso o nitrito sódico; el producto de esta reacción es un compuesto diazoico que, en un segundo paso, se hace reaccionar con un arsenito soluble en presencia de cobre metálico finamente pulverizado. Según Juan Abelló, las investigaciones realizadas en su laboratorio demuestran que la substitución del grupo diazo del clorhidrato del 4-oxi-diazobenceno por el grupo arsínico, se consigue con mayor rendimiento si el cobre empleado como catalizador está ligeramente oxidado, para ello se somete al cobre metálico a una oxidación parcial por medio de calefacción al aire.

Por lo tanto la mejora aportada -y objeto de la patente- consiste en la obtención y utilización de cobre metálico parcialmente oxidado como catalizador de la reacción de obtención del ácido para-oxi-fenil-arsínico, con lo cual se mejora de un modo notable el rendimiento del procedimiento.

000

La segunda solicitud de patente presentada por Juan Abelló Pascual, en la misma fecha, versa sobre “Mejoras en el procedimiento de obtención del 4-4'-dioxi-3,3'-diamino-arsenobenceno-metansulfoxilato sódico”⁵⁷⁹.

Por reducción y condensación simultánea de la 3-nitro-4-oxibenceno-1-oxiarsina mediante una sal soluble del ácido metansulfoxílico, se obtiene un compuesto que carece de cualidades para su inmediato aprovechamiento farmacológico, requiriendo para ello de un proceso de purificación. El objeto de esta patente consiste en mejorar el procedimiento anterior, de modo que no sea necesario el proceso de purificación para conseguir un producto de mayor pureza, menor toxicidad y mayor eficacia terapéutica,

⁵⁷⁸ AHOEPM, patente de invención 168.881 solicitada por Juan Abelló Pascual, español con residencia en Madrid, en la calle Vinaroz 5, en el barrio de Prosperidad. La descripción del procedimiento va redactada en una memoria de tres hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está entregada el 07/02/1945; la patente se concedió al día siguiente, el 08/02/1945 y se publicó el 16/03/1945.

⁵⁷⁹ AHOEPM, patente de invención 168.882, solicitada a favor de Juan Abelló Pascual. La documentación presentada incluye una memoria descriptiva del procedimiento, mecanografiada en tres páginas foliadas y escritas por una sola cara; se presentó el 07/02/1945, la patente se concedió junto con la anterior, al día siguiente de su presentación, el 08/02/1945 y fue publicada el 16/03/1945.

puediéndose utilizar directamente en usos farmacológicos. Para ello, después de la condensación y sulfoxilación simultaneas del procedimiento habitual, se realiza una precipitación inmediata, por cambio de disolvente, agregando al producto de la reacción una determinada cantidad de alcohol etílico, metílico, éter o una mezcla de los mismos, con lo cual se separa, por precipitación, el producto deseado: 4,4'-dioxi-3,3'-diamino-arseno-benceno-metansulfoxilato sódico.

Las patentes españolas de medicamentos arsenicales: tablas

Mediante la revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, hemos recogido cuatro patentes cuyo contenido está relacionado con los medicamentos de este grupo, y que presentamos a continuación en una tabla según el orden creciente del número de patente.

Arsenicales				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Laboratorio Dr. Esteve S.A.</i>	Barcelona	159.387	Procedimiento de preparación de un derivado arsenical utilizable en terapéutica	Introducción
Miguel Quintilla, Juan	Barcelona	159.428	Procedimiento de preparación del p-hidroxi-m-fenil arsénico y sus derivados de sustitución	Introducción
Abelló Pascual, Juan	Madrid	168.881	Mejoras introducidas en el procedimiento de obtención del ácido para-oxil-fenil-arsénico	Invencción
Abelló Pascual, Juan	Madrid	168.882	Mejoras introducidas en el procedimiento de obtención 4-4-dioxi-3-3-diamino-arsenobenceno-metansulfoxinato sódico	Invencción

Arsenicales				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Laboratorio Dr. Esteve S.A.</i>	159.387	23/11/1942	08/04/1943	16/04/1945
Miguel Quintilla, Juan	159.428	06/11/1942	10/04/1943	16/04/1943
Abelló Pascual, Juan	168.881	07/02/1945	08/02/1945	16/03/1945
Abelló Pascual, Juan	168.882	07/02/1945	08/02/1945	16/03/1945

10. Antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares

La hipertensión puede definirse como una elevación mantenida de las presiones diastólica y sistólica por encima de 90 y 140 mm de mercurio. Más que una enfermedad, podemos considerarla como un síntoma o una entidad nosológica de mal pronóstico, ya que constituye un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, que, junto a otros factores como la obesidad, el tabaquismo, el alcohol o la ingesta elevada de sodio, pueden contribuir al aumento de la morbilidad y mortalidad por fallo cardíaco, enfermedad coronaria o accidentes cerebrovasculares.

La hipertensión puede tener un origen genético y puede agravarse por la dieta y algunos factores medioambientales; como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, constituye un problema de salud pública de gran magnitud. Para corregir la hipertensión, se requiere plantear al paciente estilos de vida saludables, así como tratamiento médico a base de fármacos denominados ‘antihipertensivos’ capaces de reducir el gasto cardíaco y disminuir la resistencia periférica de los vasos al paso de la sangre.

Podemos distinguir varios grupos de medicamentos antihipertensivos, como los hipotensores de acción central, los vasodilatadores periféricos, los diuréticos, los bloqueantes β -adrenérgicos, los medicamentos calcio antagonistas, los bloqueantes α -adrenérgicos periféricos y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Todos actúan disminuyendo el gasto cardíaco y/o la resistencia vascular periférica.

Los hipotensores de acción central, como la α -metildopa y la reserpina, entre otros, actúan modificando la transmisión adrenérgica a nivel central. La α -metildopa fue sintetizada, en 1952, por Karl Pfister y su equipo de los laboratorios *Merck* en Rahway (New Jersey); se patentó, en 1959, como un inhibidor de la enzima dopa-decarboxilasa, fue comercializada, con éxito, en virtud de su actividad inhibitoria sobre la dopa-decarboxilasa, bajo el nombre de ‘Aldomet’. La reserpina es un alcaloide derivado de la *Rauwolfia serpentina* L., planta usada desde la antigüedad en la India por su actividad sedante; en 1954 fue aislada por L. Dorfman, en los laboratorios suizos *Ciba Research*, en Basilea, quien comprobó, además de sus propiedades sedantes, que presentaba cualidades hipotensoras debido a un mecanismo de acción relacionado con la liberación de norepinefrina y serotonina de sus lugares de almacenamiento en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso central y periférico.

Los vasodilatadores periféricos, como hidralazina, nitroprusiato, diazóxido y los inhibidores adrenérgicos como guanetidina, guanadrel, debrisoquina y betanidina, son fármacos que disminuyen la presión arterial al dilatar la pared de los vasos sanguíneos. El nitroprusiato sódico era conocido desde 1929 por su propiedad de disminuir la presión arterial; la hidralazina, un relajante del músculo liso que actúa fundamentalmente a nivel de las arterias provocando vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica con la consecuente disminución de la presión arterial, fue descubierta en 1950, por el equipo de investigación de los laboratorios *Ciba*, dirigidos por Franz Gros, en el transcurso de una investigación orientada a la obtención de nuevos antihistamínicos.

Los diuréticos más utilizados para tratar la hipertensión son:

- Los diuréticos sulfonamídicos como la acetazolamida.

- Las tiazidas como la clorotiazida, la hidroclorotiazida y su derivado la clortalidona y la indapamida entre otros.
- Los diuréticos del asa entre los que distinguimos a la furosemida y la torasemida entre otros.
- Los diuréticos ahorradores de potasio: en este grupo encontramos a la espironolactona, amilorida y triamtereno.

Tras la observación de que los pacientes tratados con sulfanilamida como agente antibacteriano excretaban una orina alcalina, T. Mann y D. Keilin, de la Universidad de Cambridge, descubrieron, en 1940, que la sulfanilamida inhibía una enzima, la anhidrasa carbónica, que tenía un papel importante en la excreción renal de bicarbonato y sodio; estos hallazgos interesaron a Robert Pitts, de la Universidad de Cornell, en la ciudad de Ithaca en Nueva York, cuyo grupo llegó a identificar el sitio específico donde la sulfanilamida produce la inhibición de la anhidrasa carbónica en el riñón, viéndose que la inhibición de la enzima conduce a un incremento en la excreción de bicarbonato y por tanto a un incremento de la excreción de sodio y agua. Pero el efecto diurético de la sulfanilamida solo tenía lugar a dosis tóxicas, asociadas a inaceptables efectos secundarios.

Estos descubrimientos llevaron al equipo de investigación de los laboratorios *Lederle*, dirigido por Richard Roblin, a diseñar un proyecto para desarrollar nuevos inhibidores sintéticos de la anhidrasa carbónica, así surgió, en 1953, la acetazolamida ('Diamox®'), un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica y primer diurético sulfonamídico efectivo por vía oral. La farmacología de este diurético fue estudiada por Thomas H. Maren, en el Hospital de la Universidad John Hopkins de Baltimor (Maryland). La farmacomodulación del grupo sulfonamido aromático llevó al farmacólogo Karl Henry Beyer (1914-1997), de la compañía farmacéutica americana *Sharp & Dohme* al descubrimiento, en 1957, de otros potentes diuréticos, las tiazidas; el primer compuesto de este tipo que fue aprobado como medicamento diurético fue la clorotiazida, comercializada, en 1958, bajo el nombre comercial de 'Diuril®', que actuaba inhibiendo la reabsorción de cloruro sódico y agua en los túbulos renales. Posteriormente se obtendría la hidroclorotiazida, un diurético diez veces más potente que la clorotiazida, cuyo descubrimiento fue reclamado por dos compañías farmacéuticas *Merck* y *Ciba*. En 1959 *Merck* comercializó la hidroclorotiazida bajo la denominación de 'Hidroduril®' y *Ciba* hizo lo propio bajo el nombre comercial de 'Exidrex®'.

En el grupo de los bloqueantes α -adrenérgicos periféricos se incluyen, entre otros, prazosina, terazosina y doxazosina. El control de las funciones de la mayoría de nuestros órganos internos, corazón, pulmones, vasos sanguíneos, sistema digestivo, etc. no es voluntario, sino que su funcionamiento y actividad dependen y están controlados por el sistema nervioso autónomo, el cual -a su vez- está constituido por los nervios simpáticos y los nervios parasimpáticos; en las terminaciones de estos nervios se liberan neurotransmisores que, en el caso del sistema simpático, son aminas simpaticomiméticas, como la norepinefrina o noradrenalina y como la epinefrina o adrenalina; en el sistema nervioso parasimpático el neurotransmisor que se libera es la acetilcolina. Los receptores que son estimulados por las aminas simpaticomiméticas son denominados adrenérgicos y las sustancias que los bloquean son antagonistas adrenérgicos.

Aunque ya se habían utilizado sustancias con actividad antagonista o bloqueantes adrenérgicos, como ergotina⁵⁸⁰, piperóxano⁵⁸¹, tolazolina⁵⁸² o fentolamina⁵⁸³, ninguno de estos se consideró adecuado para el control de la hipertensión arterial, bien por la toxicidad de sus efectos secundarios, bien por su corta duración de efecto o por su escasa trascendencia terapéutica.

El descubrimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) es un ejemplo de la importancia de la investigación básica y de cómo descubrimientos, aparentemente no orientados a la industria farmacéutica, sirven de base para ir avanzando peldaños en el conocimiento hasta la obtención de un nuevo compuesto con actividad terapéutica.

Ya en 1898, el médico finlandés Robert Tigerstedt (1853-1923) y su discípulo Gunner Bergmann, del Instituto Karolinska, en Estocolmo, publicaron un trabajo, que bajo el título ‘El riñón y la circulación’⁵⁸⁴, exponía la obtención de una sustancia, a la que denominaron ‘renina’, obtenida a partir de extractos de corteza renal, y que presentaba una potente actividad vasoconstrictora. Este descubrimiento quedaría arrinconado, hasta que, en años posteriores, despertaría el interés de varios investigadores que desarrollaron sus trabajos en el estudio de la hipertensión: en 1934, Harry Goldblatt (1891-1977), un médico patólogo norteamericano de origen lituano que trabajaba en la Western Reserve University, en Ohio, creó un modelo experimental para provocar hipertensión arterial mediante la obstrucción de la arteria renal⁵⁸⁵, que serviría de base para posteriores estudios; él y su equipo reafirmaron la idea de que en el riñón se debería producir una sustancia con actividad hipertensora.

Entre los años 1939 y 1940, dos equipos de investigadores, uno en Estados Unidos y otro en Argentina, trabajando de modo independiente, descubrieron que la renina liberaba un agente vasopresor. El grupo argentino denominó a este agente

⁵⁸⁰ La ergotina es un alcaloide extraído del hongo *Claviceps purpurea* Tul., también llamado ‘cornezuelo del centeno’, que fue aislado en 1875 por el farmacéutico francés Charles Tanret y cuyo efecto antagónico sobre la epinefrina fue demostrado por Henry Dale en 1905.

⁵⁸¹ El piperóxano fue aislado en el Instituto Pasteur de París, en 1933, por Ernest Fourneau y Daniel Bovet; su corta duración de efecto fue uno de sus inconvenientes a la hora de su aplicación terapéutica.

⁵⁸² La tolazolina fue comercializada, en 1939, por la compañía farmacéutica *Ciba*, bajo el nombre de ‘Priscol’; presentaba actividad antagonista adrenérgica con efectos vasodilatadores, pero estos eran transitorios y bastante mediocres.

⁵⁸³ La fentolamina fue otro antagonista adrenérgico introducido en el mercado por *Ciba*, bajo la denominación comercial de ‘Regitine’. Aunque es una sustancia muy eficaz en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con feocromocitoma y otros tumores de glándulas adrenérgicas secretoras de epinefrina, se descartó su uso para reducir la presión arterial en pacientes con otros tipos de hipertensión debido a su corta duración de efecto y a sus efectos estimulantes sobre el corazón y sobre el sistema gastrointestinal.

⁵⁸⁴ TIGERSTEDT, Robert; BERGMAN, P.G. “Niere und Kreislauf”. *Skandinavisches Archiv für Physiologie*, 8: 223-271. Stockholm, 1898.

⁵⁸⁵ GOLDBLATT, H.; LYNCH, J.; HANZAL, R.F.; SUMMERVILLE, W.W. “Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia”. *The Journal of Experimental Medicine*, 59: 347-379. New York, 1934.

‘hipertensina’ y a su sustrato proteico en plasma ‘hipertensinogeno’. El grupo de los Estados Unidos lo denominó ‘angiotonina’.

Por aquellos años, en Argentina, en la Universidad de Medicina de Buenos Aires, en el Instituto de Fisiología dirigido y fundado, en 1919, por el médico y farmacéutico Bernardo Houssay (1887-1971)⁵⁸⁶, se estaban desarrollando líneas de investigación sobre la hipertensión arterial nefrogénica. El nivel del Instituto estaba avalado por la talla científica de sus investigadores, entre los que encontramos al médico Juan Carlos Fasciolo (1911-1993), el cardiólogo Alberto Carlos Taquini (1905-1998), el médico fisiólogo Eduardo Braun Menéndez (1903-1959) y el médico y bioquímico Luis Federico Leloir (1906-1987)⁵⁸⁷ entre otros.

En 1939, Eduard Braun-Menéndez, en Argentina, observó que en situaciones de isquemia aguda se liberaba una sustancia vasoconstrictora y descubrió que la renina catalizaba la formación de una estructura con potente actividad vasoconstrictora a la que él denominó ‘hipertensina’. En 1940, trabajando de modo independiente, un equipo de investigadores de la Cleveland Clinic, entre los que se encontraban K.G. Kohlstadt, O.M. Helmer entre otros, dirigidos por Irvine Page (1901-1991), consiguieron aislar una ‘angiotonina’, el equivalente de la hipertensina del grupo argentino, y propusieron un mecanismo enzimático donde la renina es la enzima y el activador de la renina el sustrato. En 1958, Braun Menéndez, como representante del grupo argentino e Irvine Page, del grupo norteamericano, acordaron que el nombre de este péptido debía ser ‘angiotensina’.

A mediados de la década de 1950, el químico estadounidense Leonard T. Skeggs (1918-2002) y su equipo del Departamento de Bioquímica de la Case Western Reserve University, encontraron que había más de una angiotensina, la enzima renina catalizaba el paso de un precursor de la angiotensina, el ‘angiotensinogeno’, transformándolo en ‘angiotensina I’, posteriormente por otro proceso enzimático, la ‘angiotensina I’ pasa a ‘angiotensina II’. En 1956 se dilucidó la estructura química de la angiotensina, determinándose su composición de aminoácidos por Lentz y sus colaboradores⁵⁸⁸ y la secuencia de los mismos por Skeggs y su equipo⁵⁸⁹.

La angiotensina II fue sintetizada, en 1957, por el químico F. Merlin Bumpus (1923-1993) y su equipo⁵⁹⁰, en la Cleveland Clinic Foundation. Un año más tarde, en

⁵⁸⁶ Bernardo Houssay (1887-1971) se licenció en Farmacia con tan solo 17 años y en Medicina a los 23; recibió el Premio Nobel de Medicina en 1947, junto a la pareja Carl Ferdinand Cori y Gerty Theresa Cori, por su descubrimiento del significado del metabolismo de los hidratos de carbono en relación con el lóbulo anterior de la hipófisis.

⁵⁸⁷ Federico Leloir (1906-1987), médico bioquímico, fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1970, por sus investigaciones en torno a los procesos químicos que dan lugar a la formación de azúcares y el papel que los nucleótidos desempeñan en la fabricación de los hidratos de carbono.

⁵⁸⁸ LENTZ, K.E.; SKEGGS, Leonard T.; WOODS, K.R.; KAHN, J.R.; SHUMWAY, N.P. “The amino acid composition of hypertensin II and its biochemical relationship to hypertension I”. *The Journal of Experimental Medicine*, 104: 183-191. New York, 1956.

⁵⁸⁹ SKEGGS, Leonard T.; LENTZ, K.E.; KAHN, J.R.; SHUMWAY, N.P.; WOODS, K.R. “The amino acid sequence of hypertension II”. *The Journal of Experimental Medicine*, 104: 193-197. New York, 1956.

⁵⁹⁰ BUMPUS, F. Merlin; SCHWARZ, H.; PAGE, I.H. “Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin”. *Science*, 125: 886-887. Washington DC, 1957.

1958, Franz Gross, de la compañía farmacéutica suiza *Ciba*, reconoció el papel fisiológico del sistema ‘renina-angiotensina’ en el mantenimiento del balance hidrosalino y la presión arterial. La angiotensina II es un octapéptido con dos importantes acciones farmacológicas: por un lado es un potentísimo vasoconstrictor y, por otro lado, es el principal estímulo fisiológico en la glándula suprarrenal para la liberación de la hormona aldosterona, un mineralocorticoide que regula el balance electrolítico del organismo, favoreciendo la eliminación de potasio y reteniendo agua y sodio.

Las patentes españolas de medicamentos antihipertensivos

A través de nuestra revisión en el AHOEPM hemos recogido una docena de patentes relacionadas con este grupo terapéutico. De acuerdo con su contenido, podemos clasificarlas en seis grupos:

1. Ésteres nítricos de hidroxialcoil-xantinas.
2. Derivados hidrazínicos.
3. Antihipertensivos fitoterápicos.
4. Hipotensores derivados de amonio cuaternario.
5. Diuréticos mercuriales.
6. Diuréticos tiazídicos.

10.1. Ésteres nítricos de hidroxialcoil-xantinas

William Alcalay Madjar

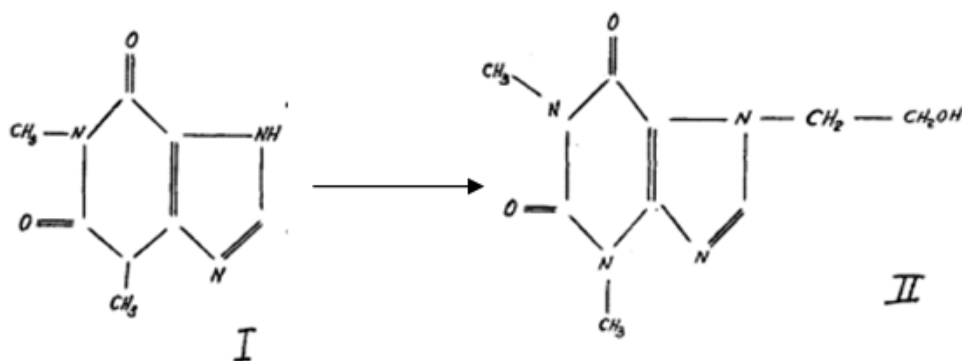
Con fecha 13 de octubre de 1954, el doctor en Ciencias, de nacionalidad española, William Alcalay Madjar, presentó la documentación pertinente para solicitar la protección de una patente, sobre un invento propio, relativo a un “Procedimiento de obtención de mono-, di-, o poli-hidroxi-alcohol-xantinas y sus ésteres nítricos”⁵⁹¹.

Para el tratamiento de la hipertensión ya se venían utilizando ciertos ésteres del ácido nítrico con alcoholes polivalentes, entre los que cabría citar la nitroglicerina, otrinitrina, hexanittrato de manitol, tetranitrato de pentaeritrol y el hexanittrato de inositol, también se habían utilizado, con éxito, ésteres nítricos de la monoetanolamina y de la trietanolamina; teniendo en consideración que la fracción alcohólica de la molécula actúa solo de mero soporte del radical nítrico, sin actividad farmacológica propia⁵⁹². En esta línea se presenta el procedimiento para describir la obtención de ésteres nítricos de varias hidroxialcoil-xantinas que derivan de la teofilina y de la teobromina, en las que se introduce, primero, una cadena alifática hidroxilada, seguido de una posterior transformación de la función alcohólica en el éster nítrico

⁵⁹¹ AHOEPM, patente de invención 217.930, solicitada por William Alcalay Madjar del que figura residencia en Barcelona, en la calle Balmes 358. El procedimiento reivindicado está redactado en una memoria descriptiva, de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, que se presentó ante el Registro el 13/10/1954, la patente fue concedida con fecha 10/11/1954 y publicada el 16/12/1954.

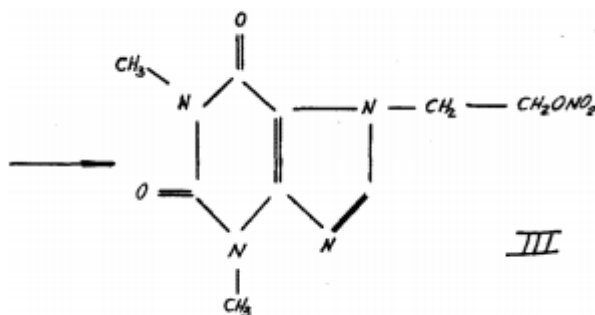
⁵⁹² Se podría considerar que una excepción a esta afirmación la constituye el hexanittrato de inositol, el cual presenta, además de la acción hipotensiva, un efecto favorable sobre la colesterolemia y la resistencia capilar, debido al inositol liberado en el organismo.

correspondiente. De modo que, primero, se transforma la teofilina en hidroxietil-teofilina mediante la clorhidrina del etilenglicol

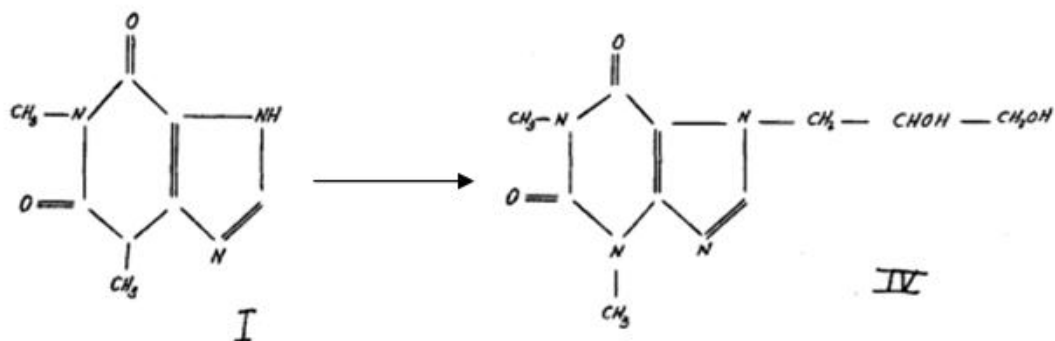


a

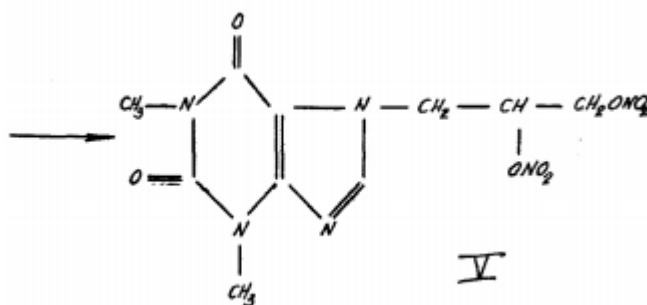
continuación, por esterificación del producto resultante con el ácido nítrico, se obtiene el nitrato correspondiente o éster nítrico de la hidroxietil-teofilina.



también a partir de la teofilina se puede preparar hidroxipropil-teofilina, empleando la alfa-monoclorhidrina de la glicerina



y, por posterior esterificación con ácido nítrico, se obtiene el dinitrato de dihidroxipropil-teofilina



Esta cadena de reacciones puede generalizarse y ampliarse, utilizando otros halogenuros de hidroxil-alcoholo en lugar de las clorhidrinas empleadas, esterificando siempre a continuación los hidroxilos libres con ácido nítrico. También, y por igual proceso, se pueden obtener los nitratos correspondientes de los glucósidos de teofilina y de teobromina.

Según el expediente de la memoria, se presenta un método de fácil ejecución y con el que se obtienen mono-, di- o poli-hidroxi-alcohol-xantinas tratando una base xántica en forma de su sal sódica, potásica o análoga con un halogenuro de mono-, di- o poli-hidroxi-alcoholo en caliente y en solución acuosa concentrada; el producto resultante se esterifica con ácido nítrico en frío, utilizando de modo alternativo ácido sulfúrico u otro compuesto ácido como catalizador. Con este método, en opinión del solicitante, se consiguen rendimientos superiores a los obtenidos en los procedimientos utilizados hasta ese momento.

Por cualquier vía de las citadas, se consiguen productos de alto interés terapéutico, con la ventaja de aunar, en una sola molécula, la actividad de los nitratos orgánicos con las propiedades cardiovasculares de las xantinas, indicadas para el tratamiento de la hipertensión; en concreto el éster nítrico de hidroxietil-teofilina (fórmula III) y el dinitrato de dihidroxipropil-teofilina (fórmula V) presentan todas las propiedades farmacológicas y terapéuticas de la teofilina, con menor toxicidad, una acción hipotensiva, lenta y duradera, y una actividad cardiovascular especialmente favorable en el tratamiento de los enfermos hipertensos.

10.2. Derivados hidrazínicos

Alejandro Hernández Solsona

Corriendo los primeros meses del año 1955, Alejandro Hernández Solsona solicitó una patente para proteger su derecho de explotación sobre un “Procedimiento para la preparación de derivados de hidracina”⁵⁹³, conocido y puesto en práctica en el extranjero, pero ignorado y nunca ejecutado en España.

Los derivados de hidrazina a que hace referencia la invención, son compuestos que contienen un anillo de piridazina, especialmente aquellos que poseen un núcleo

⁵⁹³ AHOEPM, patente de introducción 220.180, solicitado por Alejandro Hernández Solsona, de nacionalidad española y domiciliado en Barcelona, en la calle de Llacuna 105. El procedimiento que se pretende poner en práctica en España se describe y reivindica en una memoria descriptiva de trece hojas, escritas a máquina por una sola cara, que se entregó en Madrid el 17/02/1955, quedando la patente concedida el 13/10/1955 y publicada el 01/12/1955.

aromático, ya sea como un sustituyente (como las aril o aralcoilpiridazinas), o bien en forma condensada (como en las ftalazinas). El núcleo aromático puede ser substituido por un grupo alcoilo, un grupo hidroxilo o un grupo amino, bien libres o substituidos, o por átomos de halógeno. También serían adecuadas las piridazinas con núcleo heterocíclico como substituyente o en forma condensada, como piridopiridazinas o como piridazinas substituidas por un alcoilo o por un grupo hidrazina en posición orto con respecto a un átomo de nitrógeno del anillo.

Los nuevos compuestos se obtendrían por reacción entre una hidrazina y un compuesto de piridazina que contenga un grupo reemplazable por un radical de hidrazina en la posición 'orto' con respecto a un nitrógeno del anillo⁵⁹⁴.

La otra materia prima utilizada en la reacción, las hidrazinas, según el solicitante, podría ser la hidrazina misma o sus productos de substitución en los cuales un átomo de nitrógeno puede formar parte del del anillo, como la morfolina o piperidina⁵⁹⁵.

Asimismo, las hidrazinas pueden utilizarse en forma de sus sales y en la reacción también podrían utilizarse diluyentes, agentes condensantes y catalizadores como el polvo de cobre o polvo de zinc.

Los compuestos obtenidos, de acuerdo con el procedimiento presentado, producen, según indica el solicitante, un marcado y sostenido descenso de la presión sanguínea, siendo de gran utilidad, según se describe en la memoria, como agentes terapéuticos o como productos intermedios.

10.3. Antihipertensivos fitoterápicos

Adelino Cruz Sánchez

Posteriormente en 1957, se presenta, junto con la documentación necesaria, una memoria descriptiva sobre un "Procedimiento para obtener un producto para la hipertensión arterial"⁵⁹⁶, invención propia de Adelino Cruz Sánchez.

Para obtener el producto antihipertensivo objeto de la memoria, se somete a maceración, durante 24 horas, a una mezcla a partes iguales de hojas de olivo, hojas de

⁵⁹⁴ Entre los compuestos que poseen el anillo de piridazina y que pueden usarse como materia de partida para la síntesis de estos derivados, el solicitante nos presenta los siguientes: 1-cloroftalazina, 1-cloro-4-metilftalazina, 1-cloro-4-etilftalazina, 1-cloro-4-propilftalazina, 1-cloro-4-butilftalazina, 1-cloro-4-benzilftalazina, 1-cloro-7-metoxiftalazina, 1-cloro-7,8-dimetoxiftalazina, 1-cloro-6-hidroxiftalazina, 1-cloro-4-fenilftalazina, 1-cloro-4-(p-metoxifenil)-ftalazina, 3-cloro-pirazina, 3-cloro-6-metilpiridazina, 3-cloro-6-fenilpiridazina, 2-iodo-6-(p-toluil)-piridazina, 3-cloro-6-(p-hidroxifenil)-piridazina, 1-fenoxiftalazina, 1-metilmercapto-4-metilftalazina, 6-cloro-3-fenilpirido-2', 3',4,5-piridazina, 6-cloro-3-fenilpirido-3', 4':4,5-piridazina; también 1-nitroaminipiridazin compuestos que estén substituidos análogamente a las materias primas ya mencionadas.

⁵⁹⁵ Ejemplos de hidrazinas substituidas son: hidrazina, metil-hidrazina, benzil-hidrazina, dimetil-hidrazina asimétrica, dimetil-hidrazina simétrica, propil-hidrazina, alihidrazina, N-metil-N-butilhidrazina, N-aminopiperidina, N-aminomorfolina, 3-metil-ciclohexil-hidrazina y semejantes.

⁵⁹⁶ AHOEPM, patente de invención 237.836, solicitada a favor de Adelino Cruz Sánchez, de nacionalidad española y residencia en Sevilla, en la calle Vicario Carrión Mejías 6. La descripción del método se resuelve en una memoria de dos hojas escritas a máquina por una sola cara; está firmada en Madrid, a 30/09/1957, fue presentada el 30/10/1957; la patente fue reconocida el 15/11/1957 y publicada el 01/04/1958.

granado y grama, en un volumen de agua destilada igual al doble del peso de la mezcla anterior; al cabo de las 24 horas se somete a cocción la infusión obtenida hasta que se reduzca al 50% del peso de la misma, a continuación se enfría y se tamiza, consiguiéndose un producto que el autor considera sumamente eficaz para disminuir los niveles de hipertensión arterial sin necesidad, según el demandante, de seguir régimen alimenticio de ninguna clase.

10.4. Hipotensores derivados de amonio cuaternario

José Calzada Badia

En septiembre de 1957, el doctor en farmacia José Calzada Badía solicitó una patente para proteger un “Nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario terapéuticamente activo”, de invención propia⁵⁹⁷.

Se trata de un método para obtener un derivado de amonio cuaternario, el bitartrato de pentametilen-1,1'-bis-(1-metil pirrolidinio), un bloqueante ganglionar de notable actividad terapéutica, a la cabeza de los modernos hipotensores y que, comparándolo con el hexametonio, posee una potencia 5-6 veces mayor y una acción más prolongada y duradera en el tiempo, con un efecto más gradual, menores efectos secundarios y menos reacciones tóxicas.

Para obtener este compuesto, el solicitante parte de 1,4-dibromo butano, producto que pone a hervir, a reflujo suave, junto con 1,5-diamino pentano y tolueno purísimo; al cabo de 4 horas añade bicarbonato sódico, para neutralizar el ácido bromhídrico formado; después de 15 horas de reflujo suave bajo agitación, se filtra y se somete al producto resultante a una destilación fraccionada, a presión reducida, para separar el pentametilen-1,1'-bis-pirrolidinio que, tratado con yoduro de metilo disuelto en alcohol metílico a reflujo suave durante 3 horas, rinde un producto que, enfriado en agua con hielo genera, por separación mediante decantación, una capa acuosa donde se encuentra el yoduro de pentametilén-1,1'-bis-(1-metilpirrolidinio), el cual se pone a hervir con bitartrato de plata, durante 20 minutos, al cabo de los cuales se enfría y filtra para obtener una solución que es concentrada al vacío y tratada con carbón decolorante, un nuevo proceso de filtrado permite separar el nuevo compuesto antihipertensivo de amonio cuaternario, que se presenta en forma de cristales, y es secado en estufa de vacío a 20º C.

Si el producto obtenido no resultara lo suficientemente puro, se podría tratar de nuevo con carbón y someter a una segunda recristalización, que nos brindaría un bitartrato de pentametilén-1,1'-bis-(1-metilpirrolidinio), en forma de polvo cristalino blanco, con un rendimiento final de un 65%.

⁵⁹⁷ AHOEPM, patente de invención 237.696 solicitada a favor de José Calzada Badia, ciudadano español, residente en la calle Balmes 16 de Barcelona. El procedimiento va descrito en una memoria de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara. La documentación aportada para solicitar la patente fue entregada con fecha 17/09/1957, la patente se concedió en 15/10/1957 y fue publicada en 01/02/1958.

10.5. Diuréticos mercuriales

Manuel González Jáuregui

Recogemos otra patente, esta vez de introducción, solicitada por Manuel González Jáuregui durante el invierno de 1953, se trata de un “Procedimiento de obtención de nuevos derivados mercuriales”⁵⁹⁸.

La memoria descriptiva del procedimiento comienza con una introducción en la que se comenta el avance que representó el descubrimiento de los diuréticos mercuriales (‘Salyrgan’, ‘Mercuzantin’, ‘Mercuryhydrin’, etc.) frente a los diuréticos xánticos (teobromina, teofilina y cafeína), o los derivados de estos, como el producto de condensación de la etileno-diamina y la teofilina, en general menos eficaces que los mercuriales. Los diuréticos mercuriales desarrollados hasta el momento presentaban bastante actividad administrados por vía parenteral, pero mostraban poca eficacia administrados *per os*; sin embargo, según el solicitante, el producto obtenido según el procedimiento que se reivindica, mantiene una actividad relativamente intensa por vía oral⁵⁹⁹.

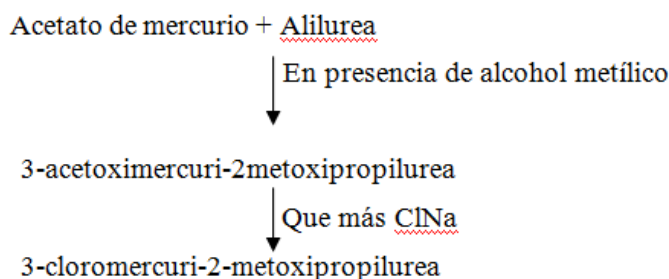
Para obtener estos derivados mercuriales, se parte de una solución de alilurea en alcohol metílico a la que se añade una solución caliente de acetato mercúrico y ácido acético glacial en alcohol metílico; esta mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas; esta calefacción hace que se fije un grupo metoxilo en uno de los carbonos del doble enlace de la alilurea y, en el otro, se fija el grupo Hg-COO-CH₃; después de filtrar para separar las sustancias insolubles, el filtrado se concentra a temperatura ordinaria, se somete a extracción con acetona y a cristalización en alcohol isopropílico, con lo que obtenemos 3-acetoximercuri-2-metoxipropilurea.

Si tratamos el producto obtenido con un haluro alcalino, como el cloruro sódico, bromuro sódico u otro bromuro alcalino, se substituye el grupo acético por el haluro (cloro o bromo), obteniéndose el 3-cloromercuri-2-metoxipropilurea o el 3-bromomercuri-2-metoxipropilurea, dependiendo del haluro utilizado.

En resumen:

⁵⁹⁸ AHOEPM, patente de introducción 212.357, cuyo registro se solicita a favor de Manuel González Jáuregui, con residencia en Madrid, en la calle Quintiliano 4. El procedimiento para el que se solicita la patente de explotación para España y sus posesiones, por un periodo de diez años, se describe en una memoria de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras y, según consta, “haciendo un total de ciento cuatro líneas incluida la presente”. El 25/11/1953 fue presentada en el Registro la solicitud, junto con la documentación reglamentaria exigida; la patente fue concedida el 02/12/1953 y se publicó el día 01/01/1954.

⁵⁹⁹ El procedimiento que se pretende introducir, y para el que se reclaman los derechos de propiedad y explotación en España y sus posesiones, está publicado por ROWLAND, R.L.; PERRY, Wendell L.; FOREMAN, E. Leon; FRIEDMAN, Harris L. “Mercurial Diuretics. I. Addition of Mercuric Acetate to Allyl Urea”. *Journal of the American Chemical Society*, 72: 3595. Washington DC., 1950.

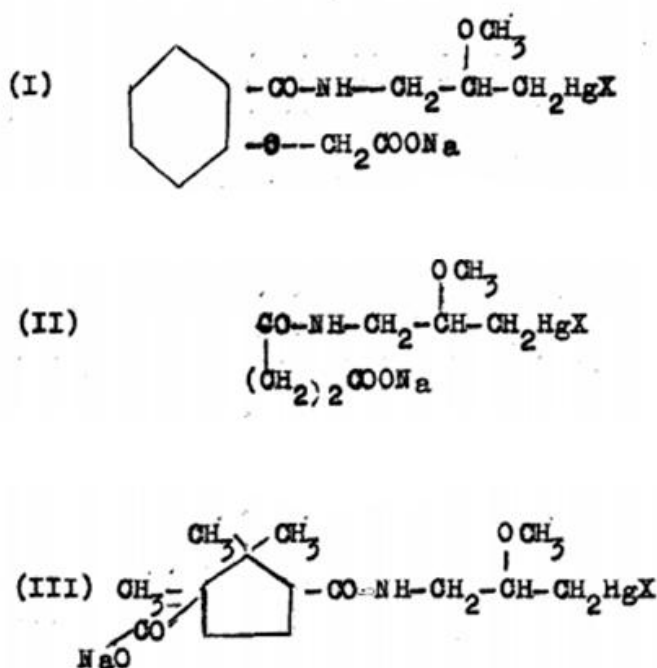


El alcohol metílico también puede substituirse por otro alcohol, obteniéndose derivados en los que el grupo metoxi es substituido por el alcohexilo correspondiente.

Laboratorios Abelló: Juan Abelló Pascual

Finalizando el año 1955, Juan Abelló Pascual entregó, en el Registro de la Propiedad Industrial, la documentación requerida para solicitar una patente que le asegurase los derechos de explotación sobre un “Procedimiento de obtención de diuréticos mercuriales”⁶⁰⁰ que le permitiera introducir y fabricar en España nuevos productos según el método propuesto, ya conocido y practicado en el extranjero.

Los diuréticos mercuriales de los tipos I, II y III eran conocidos y de aplicación, como remedio deshidratante, en los casos de insuficiencia cardiaca e hipertensión en humanos.



En las fórmulas, X representa un grupo hidroxilo o sustituyentes como teofilina, cloro, ácido acético, etc.

⁶⁰⁰ AHOEPM, patente de introducción 225.706, solicitada por Juan Abelló Pascual, del que figura como domicilio la calle Vinaroz 5, en Madrid. El procedimiento se describe en una memoria de tres hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara. La documentación se presentó en el Registro el 20/12/1955, la patente se concedió el 23/01/1956 y se publicó el 01/03/1956.

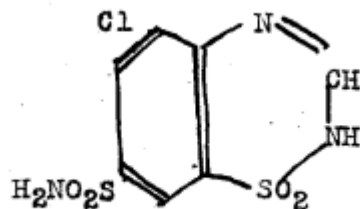
Sin embargo, su uso quedaba restringido, debido a los efectos secundarios y tóxicos sobre el corazón. Los trabajos de su laboratorio permitieron el desarrollo de nuevos diuréticos, más potentes y menos tóxicos. Según los datos de la memoria, para obtener los nuevos productos, había que producir un bloqueo del grupo mercúrico orgánico de los compuestos citados (I, II y III) por grupos sulfhídricos orgánicos (mercaptanos) en general.

De modo concreto, utiliza el ácido tioglicólico (en sustitución de la teofilina, que se venía empleando de modo usual), para ello añade a chorro, sobre una solución acuosa de tioglicolato de sodio, otra solución de la sal sódica del ácido N-(3-hidroxi-mercuri-2-metoxi)-propilalcanfórico, o bien una solución de la sal sódica del ácido N₁-succinil-N₂-(3-hidroxi-mercuri-2-metoxi)-propilurea. Las soluciones resultantes se filtran y desecan en alto vacío, obteniéndose unas sales hidrosolubles que se conservan, durante años, en perfectas condiciones, en forma desecada, y cuya solución, reconstituida en el momento de su aplicación, puede administrarse como inyectable por vía subcutánea.

10.6. Diuréticos tiazídicos

Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.

La empresa *Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.* registró, en 1959, una solicitud de patente sobre un “Nuevo procedimiento para la preparación de un derivado diazínico”⁶⁰¹, de invención propia. Se trata de un compuesto diazínico de fórmula 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiodiazina-1,1-dióxido, de estructura:

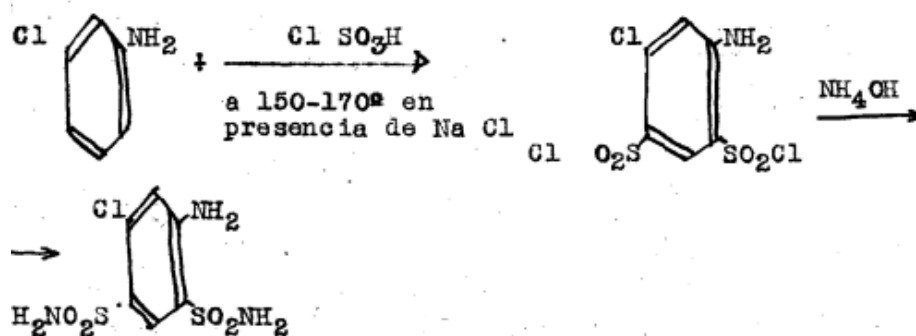


El método utiliza un paso intermedio para obtener un isonitrilo de olor característico, este primer paso consiste en la clorosulfonación de la metacloroanilina⁶⁰² para obtener el correspondiente disulfocloruro, la 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfamida⁶⁰³, según el siguiente esquema:

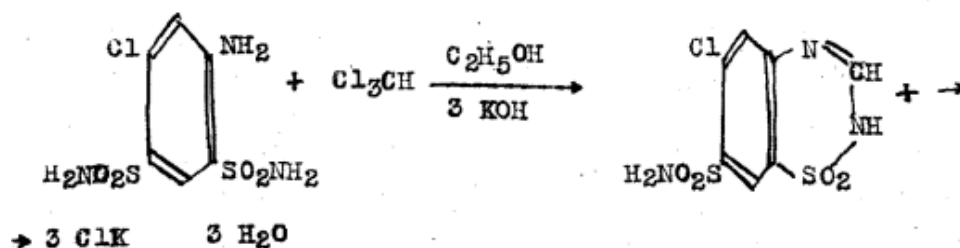
⁶⁰¹ AHOEPM, patente de invención 246.745, solicitada por veinte años para España y sus colonias a favor de la firma *Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.*, con domicilio social en Barcelona, Avenida de San Antonio María Claret 173. El procedimiento está redactado en una memoria descriptiva de seis hojas, foliadas y escritas por una sola cara, está firmada y presentada en Madrid, a 24/01/1959; la patente se concedió el 10/02/1959 y fue publicada el 16/05/1959.

⁶⁰² Según el solicitante, y siguiendo el espíritu de la época, la metacloroanilina era una materia prima de fabricación nacional, lo que redundaba en un ahorro de divisas.

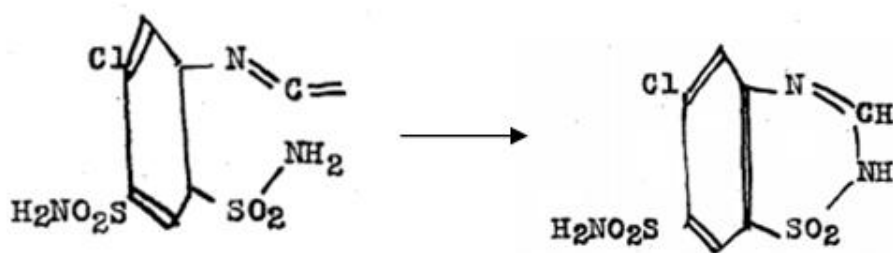
⁶⁰³ Procedimiento descrito, según se cita en la memoria, por ONDETTI, M.A.; RUBIN, B.; CUSHMAN, D.W. “Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents”. *Science*, 196: 441-444. Washington DC, 1927.



El sistema clásico para lograr derivados de la 1,2,4-tiodiazina-1,1-dióxido, permitía cerrar el núcleo mediante la acción del ácido fórmico anhidro puro sobre derivados aminosulfamídicos, calentando a 100° C. El procedimiento objeto de la patente se aparta del sistema clásico, consiguiendo el cierre del anillo por tratamiento de la 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfamida con cloroformo, en solución alcohólica de hidrato de potasio, según la reacción:



En la reacción se forma un compuesto intermedio, un isonitrilo, de olor característico y estructura inestable que, por la proximidad entre el carbón isonitrílico bivalente y el grupo NH₂, se condensa cerrando el anillo:



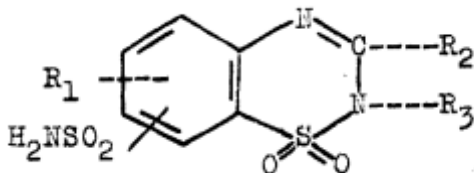
El olor característico del isonitrilo permite seguir el curso de la reacción, dándose esta por terminada cuando cesa el desprendimiento del citado olor.

Laboratorios Ausonia S.A.

Con fecha de 6 d emarzo de 1959, los representantes del *Laboratorio Ausonia S.A.* presentaron una memoria, ante el Registro, describiendo un "Procedimiento de fabricación y obtención de compuestos y derivados de las benzotiodiacina-1,1'-dióxidos

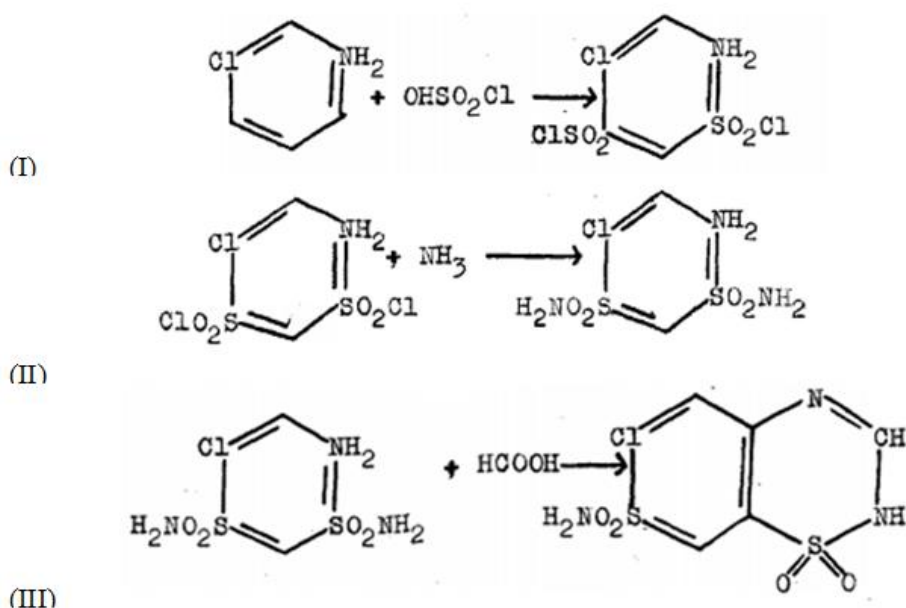
(Clorotiazidas)⁶⁰⁴ de propia invención, sobre el que reivindicaban los derechos y la protección de una patente.

Se trata de un método de obtención, fabricación y síntesis de las benzotiodiazina-1,1'-dióxidos, de fórmula general:



donde R₁ puede ser hidrógeno, cloro u otro halógeno, un radical alquílico inferior, un alcoxi o un grupo nitro y R₂ y R₃ pueden ser hidrógeno o un alquilo inferior.

El procedimiento se desarrolla según el esquema de la síntesis química de la clorotiazida, siguiendo las siguientes etapas:



Según los solicitantes, para la obtención de la clorotiazida, se añade metacloroanilina sobre una mezcla de tetracloroetano y ácido clorosulfónico contenidos en un matraz de tres bocas con agitador mecánico y refrigerante a reflujo, sobre esta mezcla se va añadiendo cloruro sódico y todo se va calentando hasta 144°C, que es la temperatura de ebullición del tetracloroetano⁶⁰⁵.

Después de enfriamiento y reposo, se filtra y se separa 5-cloroanilina-2,4-disulfonilcloruro que, una vez lavado con agua, se deseca y cristaliza en cloroformo o benzol. El compuesto obtenido se trata con una solución acuosa de amoníaco, se calienta a ebullición, se diluye con agua, se enfría, se filtra y se lava con agua hasta

⁶⁰⁴ AHOEPM, patente de invención 247.751, solicitada a favor de la empresa española, *Laboratorio Ausonia S.A.*, ubicada en Barcelona, en la calle Cardenal Vives y Tutó 61-63. La memoria descriptiva, que acompaña a la solicitud de patente, consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras, está firmada y presentada con fecha 06/03/1959, la patente se concedió el 02/11/1959 y quedó publicada el 01/01/1960.

⁶⁰⁵ El tetracloroetano se utiliza como disolvente, habiéndose comprobado por los autores que su empleo permite controlar mejor la reacción y alcanzar un mayor rendimiento.

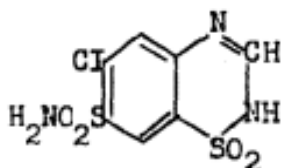
eliminar el amoniaco sobrante, quedándonos como producto 5-cloro-2,4-disulfamilanilina. Calentando hasta ebullición el producto obtenido, 5-cloro-2,4-disulfamilanilina, con ácido fórmico, conseguimos obtener 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiodiazina-1,1'-dióxido, también llamado clorotiazida.

Las ventajas aportadas por el procedimiento objeto de la invención son dos: la primera es que, debido al uso de tetracloroetano como disolvente en la fase de disulfonación de la metacloroanilina (3-cloro-1-aminobenceno) con el ácido clorosulfónico, se obtienen mayores rendimientos en la obtención de dicloruro de cloroaminobenceno-disulfonilo (cloroaminobenceno-diclorosulfónico); y la segunda es que, con este método, se precisan menores cantidades de ácido fórmico en la etapa de cierre del anillo heterocíclico de las benzotiodiazina-1,1'-dióxidos o clorotiazidas.

Laboratorios Gayoso: HISMAR S.L.

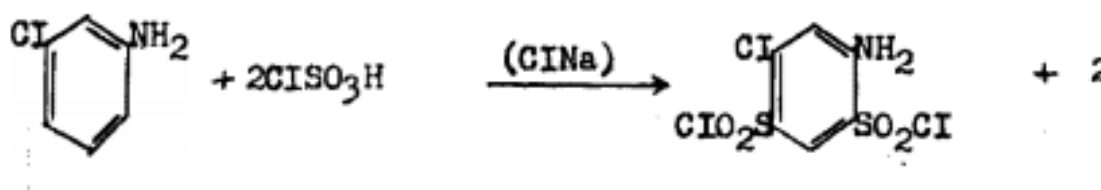
Los representantes del *Laboratorios Gayoso* [HISMAR S.L.], también se interesaron por estos compuestos, presentando, en la misma fecha, dos solicitudes de patente: una para obtener clorotiazida: "Procedimiento de obtención de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiodiazina-1,1'-dióxido"⁶⁰⁶ y, de modo consecutivo, otra para obtener dihidroclorotiazida: "Procedimiento de obtención de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiatzina-1,1'-dióxido" y que revisaremos a continuación.

El 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiodiazina-1,1'-dióxido presenta la siguiente estructura:



Y se obtiene, de un modo eficaz, por un método que discurre en tres etapas:

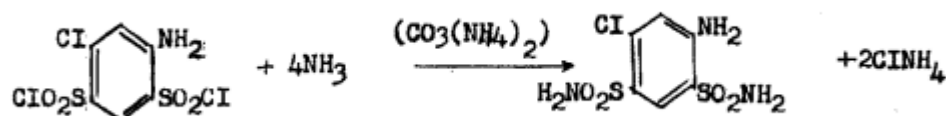
- I. Obtención de 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonil cloruro, por clorosulfonación de la metacloroanilina en presencia de cloruro sódico⁶⁰⁷, según el siguiente esquema:



⁶⁰⁶ AHOEPM, patente de invención 249.219, solicitada a favor de HISMAR, S.L. (Laboratorios Gayoso), entidad española con domicilio social en Madrid, en la calle Jorge Juan, 141. El procedimiento presentado queda expuesto en una memoria de ocho páginas, firmada en Madrid y entregada el 8-V-1959, la patente requerida fue otorgada el 14-V-1959 y publicada el 1-IX-1959.

⁶⁰⁷ Según método de O. Lusting and E. Katscher, en *Monatsheft für Chemie*, 48, 87 (1927) y de Pollak y col. *Monatsheft*, 58, 118-128 (1931) para la obtención de compuestos similares.

II. Tratando el 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonil cloruro obtenido en la primera fase con amoníaco acuoso y carbonato amónico, se obtiene 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonamida, según la reacción:



III. Por último, haciendo reaccionar la 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonamida, obtenida en el paso anterior, con ácido fórmico acuoso, se logra 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1'-dióxido, según el siguiente paso:



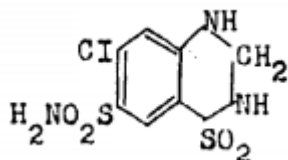
Estas reacciones se desarrollan, de un modo experimental, bajo las siguientes condiciones prácticas: en una vasija con agitador se añade el ácido clorosulfónico y, sobre él, se va adicionando, bajo agitación y gota a gota, la meta-cloroanilina; a continuación se calienta hasta 90° C, al cabo de quince minutos se comienza a añadir cloruro sódico pulverizado, se eleva la temperatura hasta los 165-170° C, y se mantiene esta temperatura unos 60 minutos; después se va enfriando lentamente para acabar añadiendo hielo, con el fin de que sedimente el disulfocloruro crudo, se elimina el sobrenadante por decantación y se obtiene un precipitado, que se lava tres veces con agua de hielo bajo agitación mecánica, dejando sucesivamente sedimentar y decantando de nuevo los líquidos de lavado, se logra 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonilcloruro, que es empleado en la fase siguiente.

Sobre el disulfonil cloruro crudo se añade amoníaco al 27%-28%, en solución acuosa y en cantidad adecuada de carbonato amónico, se agita y se deja reposar quince minutos en recipiente cerrado a temperatura ambiente; a continuación se calienta la mezcla a 60° C durante 20 minutos y, luego, hasta 80° C durante 10-15 minutos, para posteriormente enfriar, filtrar y concentrar el líquido filtrado en vacío hasta sequedad, añadiendo al residuo la cantidad requerida de agua y una pequeña cantidad de carbón activo; después de hervir durante 15 minutos, filtrar y enfriar, se consigue 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonamida, producto empleado en la siguiente fase.

La disulfonamida se la hace reaccionar con ácido fórmico a 125°-130° C durante 3,5-4 horas; después se deja enfriar, se filtra y el precipitado se lava con agua de hielo para rendir 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1'-dióxido; éste se purifica, a continuación, por disolución en un ligero exceso de solución de hidróxido sódico, decolorando en frío con carbón absorbente; después se filtra y la solución se acidula con ácido clorhídrico 5N, se filtra el precipitado, que se lava con agua de hielo hasta ausencia de cloruros, y se seca en estufa a 100°-150° C, obteniéndose finalmente, gracias al proceso de purificación presentado y objeto de la patente, la 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1'-dióxido al estado de pureza requerida.

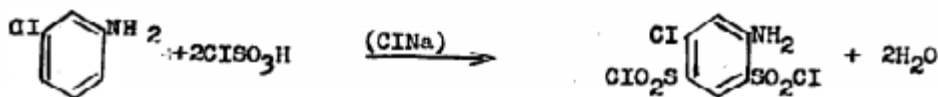
Laboratorio Gayoso: Hismar S.L.

En la misma fecha, el 8 de mayo de 1959, los mismos solicitantes presentaron otra solicitud de patente para proteger y reivindicar un método de propia invención para obtener dihidroclorotiazida: "Procedimiento de obtención de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1'-dióxido"⁶⁰⁸. Se trata de un método eficaz y cómodo, a juicio de sus autores, para obtener 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1'-dióxido, un compuesto de estructura:

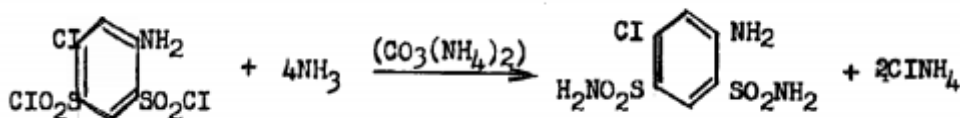


El procedimiento se desarrolla en tres fases, inicialmente similares a las desarrolladas para la obtención de la clorotiazida:

- I. Obtención de 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonil-cloruro, por clorosulfonación de la meta-cloroanilina, de acuerdo con el mismo proceso que el utilizado en la patente anterior.



- II. Por tratamiento del 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonil-cloruro, obtenido en la fase anterior, con amoníaco en solución acuosa y carbonato amónico, conseguimos 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonamida.



- III. Hasta aquí el desarrollo es similar al de la patente anterior, pero en la tercera fase, en lugar de tratar la 6-amino-4-clorobenceno-1,3-disulfonamida con ácido fórmico (con lo que se obtenía 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1'-dióxido), se trata con una solución acuosa de formaldehído, lo que permite obtener 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1'-dióxido (dihidroclorotiazida).



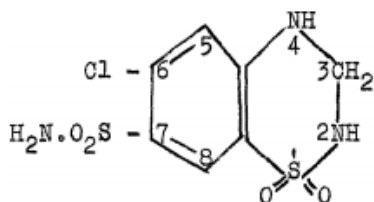
⁶⁰⁸ AHOEPM, patente de invención 249.220, solicitada a favor de la entidad farmacéutica *HISMAR S.L.* [*Laboratorio Gayoso*], cuyo domicilio social se ubica en el número 141 de la madrileña calle de Jorge Juan. El procedimiento reivindicado se expone en una memoria descriptiva que consta de seis hojas foliadas y mecanografiada por una sola cara. La documentación necesaria para el requerimiento de la patente se presentó el 08/05/1959, la patente se concedió el 14/05/1959 y se publicó el 01/09/1959.

El producto crudo obtenido se purifica, por disolución, en un medio alcalino, sosa en solución acuosa, se decolora en frío con carbón activo y se precipita con ácido clorhídrico concentrado.

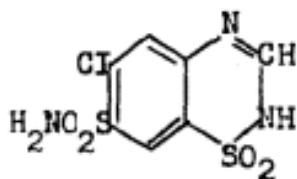
Laboratorio Ausonia S.A.

La empresa *Laboratorio Ausonia S.A.*, que como hemos visto en párrafos precedentes, trabajó en la síntesis de la clorotiazida, también mostró interés por la dihidroclorotiazida, presentando una solicitud de patente de invención sobre un “Procedimiento de obtención de la Dihidroclorotiazida (6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiodiazina-1,1-dióxido)”⁶⁰⁹.

La dihidroclorotiazida presenta la siguiente fórmula general:



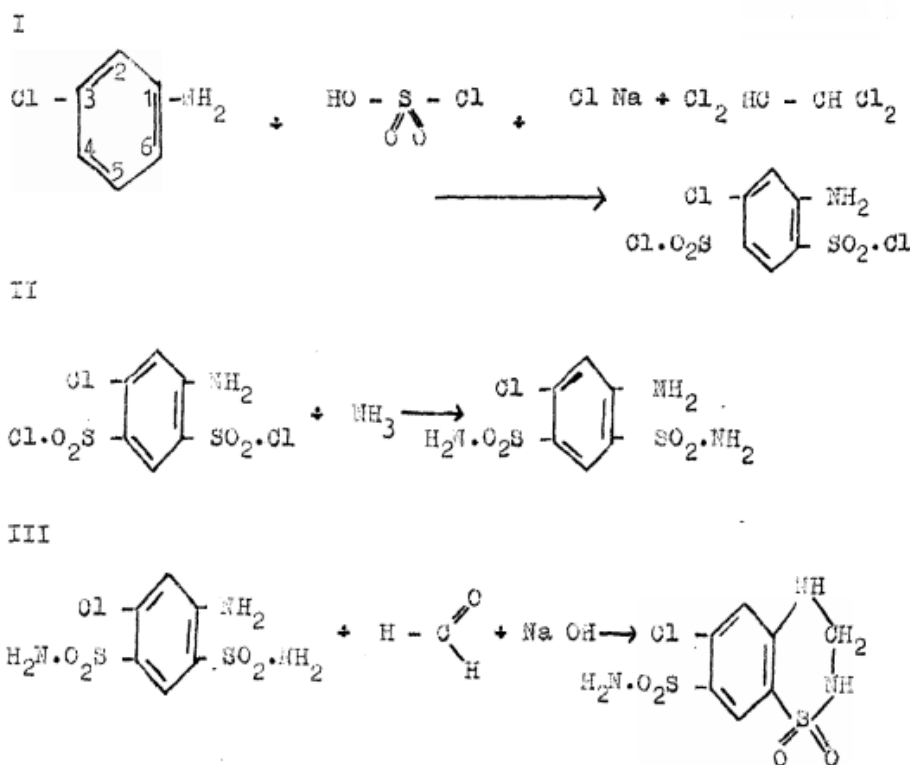
En la molécula de clorotiazida aparece un doble enlace en el anillo heterocíclico tiodiazínico:



Para pasar a la dihidroclorotiazida, hay que reducir este doble enlace, cerrando el ciclo en el 5-cloro-2,4-disulfamidoanilina con sustancias distintas al ácido fórmico, ácido acético, etc., y sus respectivos ésteres y amidas, ya que estas conducen a la obtención de clorotiazida, pues contiene un doble enlace en posición 3,4 ó 2,3, habiendo observado los autores que el mejor agente para formar el ciclo es el aldehído fórmico en medio alcalino.

Para obtener la dihidroclorotiazida (6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiodiazina-1,1-dióxido) a partir de la 3-cloroanilina o meta-cloroanilina, se sigue un proceso en fases según las siguientes reacciones:

⁶⁰⁹ AHOEPM, patente de invención 249.831, solicitada a favor de *Laboratorio Ausonia S.A.*, con domicilio en la calle Cardenal Vives y Tutó 56-58 de Barcelona. El procedimiento reivindicado se redacta en una memoria descriptiva de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras, está firmada y entregada en Madrid, a 03/06/1959, la patente se concedió el 20/02/1960 y quedó publicada el 16/04/1960.



Según el procedimiento propuesto para la obtención de dihidroclorotiazida (6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiodiazina-1,1-dióxido), la etapa de clorosulfonación de la metacloroanilina se caracteriza por el empleo conjunto de tetracloroetano, cloruro sódico y ácido clorosulfónico en determinadas condiciones, especificadas en la memoria en cuanto a cantidades, temperaturas, tiempos y *modus operandi*; así se obtiene, en una primera fase, 5-cloroanilina-2,4-disulfonilcloruro.

Al compuesto obtenido se le añade una solución acuosa de NH_3 al 28% y, según técnica operatoria descrita en la memoria, se obtiene 5-cloro-2,4-disulfamylanilina, que a su vez, tratada con aldehído fórmico en medio alcalino (NaOH), y según condiciones y modo de operar descrito en la memoria, se consigue la ciclación de la 5-cloro-2,4-disulfamylanilina y la respectiva formación del anillo tiodiazínico, con enlaces simples en la porción adyacente del anillo bencénico de la molécula, formándose 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiodiazina-1,1-dióxido o dihidroclorotiazida, compuesto final y objeto de la patente; ésta se purifica, decolora, neutraliza y se hace cristalizar en alcohol o acetona, según se describe en la memoria.

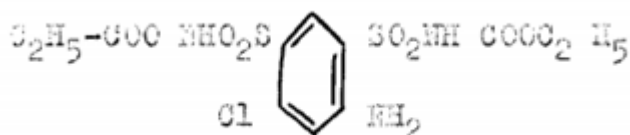
Laboratorio Alter S.A.

En pleno verano del año 1959, los representantes del *Laboratorio Alter S.A.*, presentaron solicitud de patente sobre un método de propia invención: "Un nuevo procedimiento de obtención del compuesto 1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiodiazina"⁶¹⁰. Se trata de un método para obtener

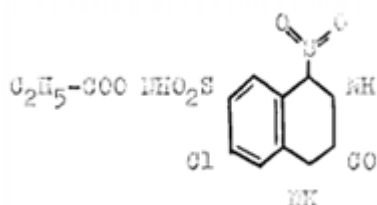
⁶¹⁰ AHOEPM, patente de invención 250.498, solicitada a favor de *Alter S.A.*, empresa farmacéutica con domicilio social en la calle Mateo Inurria 7 de Madrid. La memoria descriptiva, que acompaña a la documentación requerida, consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado, va firmada

dihidroclorotiazida (1,1-dióxido de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiazina).

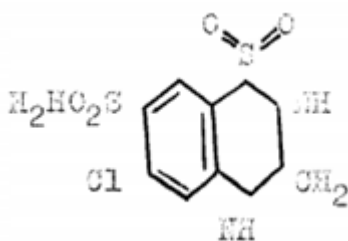
El proceso se inicia con la cloración de la metacloroanilina o bien con la cloración por medio de agentes colorantes, como el pentacloruro de fósforo o el cloruro de azufre, que aporta un derivado sustituido acilado de la 6-cloro-2,4-disulfanil-anilina, en el que uno de los hidrógenos del nitrógeno amídico de cada uno de los grupos sulfamídicos está reemplazado por un radical carbetoxilo:



Se considera ventajosa la formación de este derivado acilado, el cual, por calentamiento en disolventes adecuados, forma o cierra el anillo que caracteriza la 1,2,4-benzotiazina, quedando acilado el grupo sulfamídico por ciclación, lo que origina el compuesto 1,1-dióxido de 6-cloro-7(N-carbetoxi-sulfamil)-3-oxo-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiazina:



Por hidrogenación posterior de este compuesto (1,1-dióxido de 6-cloro-7(N-carbetoxi-sulfamil)-3-oxo-3,4-dihidro-1,2,4 benzotiazina), y por tratamiento del mismo con disolventes hidroalcohólicos, con adición de polvo de cinc y polvo de cobre, bajo agitación y calentamiento posterior en solución de hidróxidos alcalinos, se obtiene el compuesto objeto de la patente: 1,1-dióxido de 7-sulfamil-6-cloro-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiazina:



Las patentes españolas de medicamentos antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares: tablas

La revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido recoger doce patentes cuyo contenido está relacionado con este grupo de medicamentos, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Medicamentos antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
González Jáuregui, Manuel	Madrid	212.357	Un procedimiento de obtención de nuevos derivados mercuriales	Introducción
Alcalay Madjar, Willian	Barcelona	217.930	Un procedimiento de obtención de mono-, di- o poli-hidroxi-alcoholxantinas y sus ésteres nítricos	Invención
Hernández Solsona, Alejandro	Barcelona	220.180	Un procedimiento para la preparación de derivados de hidrazina	Introducción
Abelló Pascual, Juan	Madrid	225.706	Un procedimiento de obtención de diuréticos mercuriales	Introducción
Calzada Badía, José María	Barcelona	237.696	Nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario terapéutico activo	Invención
Cruz Sánchez, Adelino	Sevilla	237.836	Procedimiento para obtener un producto para la hipertensión arterial	Invención
<i>Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas</i>	Barcelona	246.745	Nuevo procedimiento para la preparación de un derivado diazínico	Invención
<i>Laboratorio Ausonia S.A.</i>	Barcelona	247.751	Procedimiento de fabricación y obtención de compuestos y derivados de las benzotiodiacina-1,1-dióxidos (clorotiacidas)	Invención
<i>Hismar [Laboratorio Gayoso] S.L.</i>	Madrid	249.219	Procedimiento de obtención de 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiodiazina-1,1-dióxido	Invención
<i>Hismar [Laboratorio Gayoso] S.L.</i>	Madrid	249.220	Procedimiento de obtención de 6-cloro-7-sulfamil-3-4-dihidro-1,2,4-benzotiodiazina-1,1-dióxido	Invención
<i>Laboratorio Ausonia S.A.</i>	Barcelona	249.831	Procedimiento de obtención de la dihidroclorotiacida (6-cloro-7-sulfamil-3,4 dihidro-1,2,4-benzotiodiacina-1,1-dióxido)	Invención
<i>Alter S.A.</i>	Madrid	250.498	Un nuevo procedimiento de obtención del compuesto 1,1-dióxido de 6-cloro 7-sulfamil 3,4 dihidro 1,2,4 benzotiodiazina	Invención

Medicamentos antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
González Jáuregui, Manuel	212.357	25/11/1953	02/12/1953	01/01/1954
Alcalay Madjar, Willian	217.930	13/10/1954	10/11/1954	16/12/1954
Hernández Solsona, Alejandro	220.180	17/02/1955	13/10/1955	01/12/1955
Abelló Pascual, Juan	225.706	20/12/1955	23/01/1956	01/03/1956
Calzada Badía, José María	237.696	17/09/1957	15/10/1957	01/02/1958
Cruz Sánchez, Adelino	237.836	30/10/1957	15/11/1957	01/04/1958
<i>Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.</i>	246.745	24/01/1959	10/02/1959	16/05/1959
<i>Laboratorio Ausonia S.A.</i>	247.751	06/03/1959	02/11/1959	01/01/1960
<i>Hismar [Laboratorio Gayoso] S.L.</i>	249.219	08/05/1959	14/05/1959	01/09/1959
<i>Hismar [Laboratorio Gayoso] S.L.</i>	249.220	08/05/1959	14/05/1959	01/09/1959
<i>Laboratorio Ausonia S.A.</i>	249.831	03/06/1959	20/02/1960	16/04/1960
<i>Alter S.A.</i>	250.498	02/07/1959	07/01/1960	01/03/1960

Clasificación de las patentes de medicamentos antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Ésteres nítricos de hidroxí-alcoil-xantinas	1
2. Derivados hidrazínicos	1
3. Antihipertensivos fitoterápicos	1
4. Hipotensores derivados de amonio cuaternario	1
5. Diuréticos mercuriales	2
6. Diuréticos tiazídicos (Clorotiazida e Hidroclorotiazida)	6
Total	12

11. Quimioterapia antitumoral: antitumorales y citostáticos

Denominamos cáncer, de modo genérico, a un conjunto de enfermedades, relacionadas entre sí, en las que se producen transformaciones celulares anómalas y un proceso descontrolado en la división de las células que va a degenerar en la producción de tumores; pueden comenzar de manera localizada y, posteriormente, diseminarse a otros tejidos con la formación de las denominadas metástasis. Se conocen más de 100 tipos diferentes de cáncer.

Los primeros pasos realizados en el descubrimiento de nuevos tratamientos quimioterápicos frente al cáncer se dieron en la década de los años 1940, con el uso de estrógenos sintéticos como el dietilestilbestrol. En 1940, el médico, fisiólogo y profesor en la Universidad de Chicago, Charles Brenton Huggins (1901-1997)⁶¹¹, en el desarrollo de un estudio sobre la composición del semen, en el que recogió muestras de fluido prostático de perros de distintas edades, pudo comprobar que la castración quirúrgica producía la disminución de tumores prostáticos, lo que le llevó a plantear la hipótesis de que este tipo de tumores podían ser hormono-dependientes y, en consecuencia, comprobó que la castración química, con el uso de estrógenos naturales o sintéticos, como el dietilestilbestrol, provocaba también la reducción de los tumores de próstata⁶¹². Se demostraba, por primera vez, que un fármaco sintético, el dietilestilbestrol, producía mejorías en procesos neoplásicos, abriendo la esperanzadora idea de que el cáncer podía ser controlado por fármacos.

Otro grupo interesante de fármacos utilizados en los tratamientos del cáncer son derivados de plantas, como los alcaloides de la vinca-pervinca, *Vinca rosea* L.: vinblastina y vincristina, que actúan como citotóxicos, inhibiendo la capacidad de las células cancerosas para dividirse. Los extractos de esta planta han venido utilizándose en la medicina popular a lo largo de siglos. En 1949, Ralph Noble, un endocrinólogo de la Universidad de Ontario, en Canadá, conociendo que los extractos de la vinca se venían utilizando popularmente para el tratamiento de la diabetes, decidió comprobar este efecto: utilizando extractos de vinca en ratas, para analizar su efecto sobre los niveles de azúcar en sangre, llegó a la conclusión de que, si se administraban por vía oral, no se producía ningún efecto, pero si la vía utilizada era intravenosa, las ratas morían por infecciones, esto era debido a una reducción drástica del número de leucocitos en sangre, reducción provocada por la acción de una sustancia de la planta, que Ralph Noble consiguió aislar, con la colaboración del químico Charles Beer: se trataba del alcaloide denominado vinblastina. Este hallazgo fue comunicado en el Congreso de la Academia de Ciencias de Nueva York celebrado en 1958; en el mismo encuentro, Gordon Svoboda, de la farmacéutica *Eli Lilly*, corroboró estos hechos al haberlos comprobado en sus investigaciones experimentales sobre la leucemia en ratones.

Otros antitumorales procedentes del reino vegetal, son los derivados de la podofilotoxina: camptotecina y taxol, entre otros; pero su aislamiento se produjo

⁶¹¹ Charles B. Huggins (1901-1997) recibió, en 1966, el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la actividad de ciertas hormonas, como los estrógenos sintéticos (dietilestilbestrol y análogos) en el tratamiento y control de ciertos tipos de cáncer.

⁶¹² HUGGINS, Charles Breton; CLARK, Philip Johnson. "Clark Quantitative studies of prostatic secretion. The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs". *The Journal of Experimental Medicine*, 72: 747-761. New York, 1940.

posteriormente a partir de la década de los sesenta, en un periodo posterior al que abarca nuestro estudio.

En 1942, y como fruto de la relación establecida entre la Universidad de Yale y la U.S. Office of Scientific Research and Development, los profesores de Farmacología en dicha Universidad, Louis Goodman y Alfred Gilman, dedicaron parte de su tiempo y de su trabajo a investigar el potencial terapéutico de distintas armas químicas para su aplicación en medicina: es el caso del gas mostaza, un agente químico de uso militar.

A través de las autopsias realizadas a los cadáveres de soldados que habían estado expuestos al gas mostaza, comprobaron que, aparte de las terribles quemaduras que presentaban en la piel, debido a la actividad vesicante del gas, también mostraban una profunda alteración del tejido linfoide, una leucopenia manifiesta y una clara disminución de la médula ósea. Louis Goodman y Alfred Gilman pensaron que esto podría ser aprovechado para el tratamiento de ciertos tumores linfáticos, como los linfomas; para ello desarrollaron modelos experimentales en animales, a los que provocaron linfomas, para poder comprobar la acción terapéutica del gas mostaza y otros agentes alquilantes, como las mostazas nitrogenadas, donde el azufre del gas mostaza queda reemplazado por el nitrógeno; entre las que desarrollaron menor toxicidad destacan la tricloroetilamina y la N-metil-bis-(β -cloroetilamina) o mecloretamina⁶¹³.

Ambos farmacólogos utilizaron la mecloretamina para tratar linfomas provocados en ratones, comprobándose que reducía el tamaño del tumor de un modo significativo pero, al cabo de un tiempo, este volvió a aparecer; tratamientos posteriores con nuevas dosis de mecloretamina resultaban cada vez menos eficaces. Algo después, en agosto de 1942, se utilizó otra mostaza nitrogenada, la tricloroetilamina, para tratar un linfoma cervicofacial resistente al radio en un paciente de 48 años en el Hospital de New Haven, en Connecticut; la masa tumoral fue disminuyendo hasta casi desaparecer, sin embargo volvió a reaparecer al cabo de un tiempo y, al igual que en los ratones, un segundo tratamiento fue poco eficaz. Posteriormente, en 1949, Cornelius Rhoads (1898-1959), director del *Memorial Hospital* de Nueva York y del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre*, también en Nueva York, utilizó la mecloretamina en pacientes con linfoma de Hodgkin que no respondían a la radioterapia, obteniendo remisiones espectaculares de la enfermedad.

En la década de los años 1950 se desarrollaron otras mostazas nitrogenadas como busulfan (1950) y clorambucil (1952). En 1956 vieron la luz otros compuestos similares, como la fosforoamida y la ciclofosfamida.

El descubrimiento de la estructura helicoidal de ADN, en 1953, por J.D. Watson y F.H. Crick, y la comprensión del papel fisiológico de los ácidos nucleicos en la división celular, sentaron las bases que permitieron comprender los mecanismos de actuación y

⁶¹³ Sobre mostazas nitrogenadas y quimioterapia antitumoral cf. RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (págs. 726-746); LANDAU, Rhalph; ACHILLADELIS, Basil; SCRIBINE, Alexander (eds). *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage Press, 1999 (págs. 258-266).

avanzar en el campo de la farmacología oncológica. Las mostazas son agentes alquilantes del ADN, que actúan como citotóxicos, impidiendo la división celular, al crear enlaces covalentes cruzados sobre ciertos nucleótidos como la guanina.

Después de la II Guerra Mundial, y siguiendo otra línea de trabajo, los científicos de la *American Cyanamid Co.*, consiguieron sintetizar el ácido fólico y sus antimetabolitos: aminopterina y metotrexato. La sustitución del grupo -OH del ácido fólico por un grupo -NH₂ permitió la obtención de unos compuestos que interferían con el ácido fólico, al inhibir, por competición, los substratos de la dihidrofolato reductasa, sistema enzimático sobre el que actúan tanto el ácido fólico como el dihidrofólico; de este modo, serían antimetabolitos del ácido fólico la aminopterina (4-aminopteroilglutámico) y el metotrexato (4-amino-N-metil-pteroilglutámico)⁶¹⁴.

En 1948, el médico Sydney Farber, de la Harvard Medical School, utilizó aminopterina y metotrexato para el tratamiento de niños con leucemia, consiguiendo interesantes resultados. La toxicidad de la aminopterina desaconsejó su uso en clínica; el metotrexato presentaba mejor perfil de tolerancia y, aunque menos activo, resultó de gran utilidad en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como el coriocarcinoma o la leucemia linfocítica aguda.

En 1952 George Hitchings (1905-1998) y Gertrude Elion (1918-1999) desarrollaron la mercaptopurina, un antimetabolito derivado de la tiopurina que demostró ser capaz de combatir la leucemia con eficacia al interferir en la función celular, bloqueando la producción de ADN y ARN de las células tumorales.



Gertrude B. Elion (1918-1999)
The Nobel Foundation



George H. Hitchings (1905-1998)
The Nobel Foundation

En 1957, la colaboración entre Charles Heidelberger, de la Universidad de Wisconsin y los científicos de *Hoffmann-La Roche*, Robert Duschinsky y Robert Schnitzer,

⁶¹⁴ Sobre antimetabolitos del ácido fólico y su papel en la quimioterapia oncológica, cf. RAVIÑA RUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (págs. 680-686).

condujo al descubrimiento del fluorouracilo, un análogo de las pirimidinas, que resultó de utilidad en el tratamiento de los tumores gastrointestinales y de mama⁶¹⁵.

Finalizada la II Gran Guerra, se iniciaron distintos caminos en la búsqueda de nuevos agentes anticancerígenos; Cornelius Rhoads (1898-1959) lideró un programa de investigación para intentar descubrir la actividad anticancerígena de ciertos antibióticos, entre ellos la actinomicina. En realidad, la actinomicina está formada por una mezcla de varios derivados polipeptídicos procedentes de las bacterias del género *Streptomyces* (actinomicina C1, C2, C3); esta actinomicina C fue aislada de *Streptomyces chrysomallus*, en 1949, por Hans Brockmann del Instituto de Química Orgánica de la Universidad de Göttingen. Tras estudios experimentales, desarrollados por Christian Hackmann, de los Laboratorios de Patología Experimental de la compañía *Bayer*, confirmados en el hospital de mineros de Recklinghausen, se obtuvieron esperanzadores resultados con el uso de esta actinomicina C frente a tumores linfáticos, hasta el punto de que, en 1953, se comercializó, en Inglaterra, la actinomicina C bajo la denominación de ‘Sanamicine’, con la indicación de su uso en el tratamiento de la enfermedad de Hodking.

En 1953 Selman Waksman (1888-1973), de la Universidad de Rutgers, aisló la actinomicina D (dactinomicina) de *Streptomyces parvulus*, que resultó ser idéntica a la actinomicina C de Brockmann y efectiva frente a tumores de riñón, de huesos y frente a la enfermedad de Hodking.

En el Instituto de Microbiología Química de Tokio, el profesor Hamao Umezawa lideró un programa para encontrar nuevos antibióticos antitumorales; en 1956 descubrió la mitomicina, utilizada, en combinación con otros agentes quimioterápicos, para el tratamiento del cáncer de estómago y de páncreas. Durante los años sesenta se continuó intentando encontrar nuevos antibióticos con actividad antitumoral, obteniéndose compuestos como la bleomicina (1962), daunorubicina (1962) y doxorubicina (1967), eficaces en el tratamiento de ciertos tipos de tumores.

Las patentes españolas de medicamentos citostáticos

Daniel Mangrané S.A.

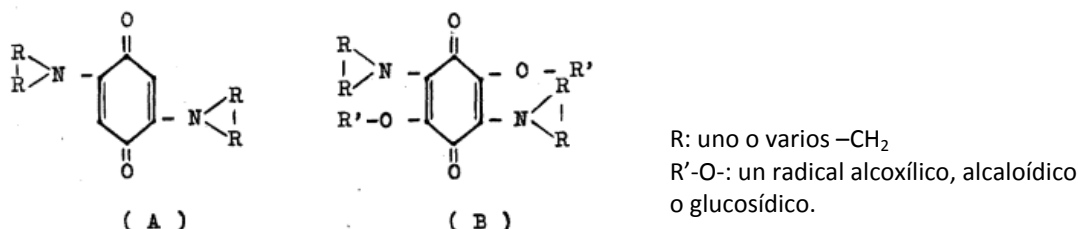
A comienzos del mes de febrero de 1957, los representantes de la empresa *Daniel Mangrané S.A.* presentaron, ante el Registro, una solicitud de patente para proteger “Un procedimiento para la obtención de derivados de Dialquileniminobenzoquinonas con uno o dos radicales alcoólicos, alcaloídicos o glucosídicos”⁶¹⁶, de invención propia.

Las dialquilenimino-benzoquinonas son sustancias con capacidad para inhibir y retardar el crecimiento de las células, esta actividad citostática había sido aprovechada

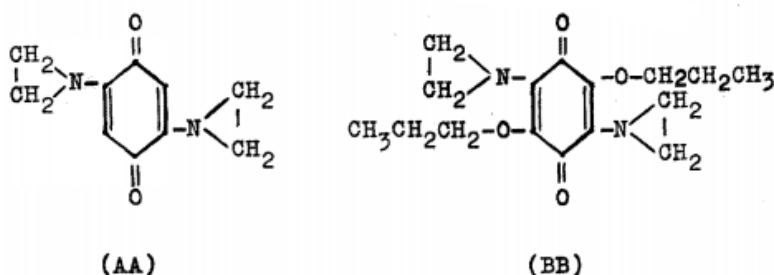
⁶¹⁵ LANDAU, Rhalph; ACHILLADELIS, Basil; SRIABINE, Alexander (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage Press, 1999 (cf. pág. 259).

⁶¹⁶ AHOEPM, patente de invención 233.559, solicitada a favor de la entidad española *Daniel Mangrané S.A.*, con domicilio en Barcelona, en la calle Wad-Ras 117-119. La solicitud de patente se presentó con fecha 02/02/1957, acompañándose de una memoria descriptiva del procedimiento, de ocho hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara; la patente se concedió el 02/03/1957 y quedó publicada el 01/06/1957.

para el tratamiento de determinados tumores cancerosos. También se había comprobado que, si en la molécula de las dialquilenimino-benzoquinonas se introducen determinados radicales alcoólicos, alcaloídicos o glucosídicos, su actividad citostática aumentaba de un modo significativo. Así, por ejemplo, si transformamos una 3,6-dialquilenimino-benzoquinona-1,4 (fórmula A), en 2,5-R'-3,6-bis-alquilenimino-benzoquinona-1,4 (fórmula B), la actividad citostática se incrementa de un modo notable.



Lo mismo ocurre si se añaden dos radicales n-propoxílicos a la molécula de 3,6-dialquilenimino-benzoquinona-1,4 (fórmula AA), la 2,5-di-n-propoxi-3,6-bis-etilenimino-benzoquinona-1,4 (fórmula BB) que resulta, presenta una clara actividad retardante en el crecimiento de ciertos tumores cancerosos.



El radical R'-O- puede ser citostáticamente inactivo, como en los casos anteriores, o bien presentar actividad antimitótica, inhibidora o retardante de la división celular *per se*, en cuyo caso se mejora la eficacia citostática de un modo notable. Tal como ocurre si introducimos uno o dos radicales R'-O- correspondientes a la colchicina⁶¹⁷.

El objeto de la patente consiste en un procedimiento para introducir, con buen rendimiento, en la molécula de una dialquilenimino-benzoquinona, uno o dos radicales alcoólicos, alcaloídicos o glucosídicos; para ello prepara una solución o una finísima suspensión de monoclora o dicloro-bis-alquilenimino-benzoquinona en un líquido absolutamente neutro y completamente anhidro, va incorporando, en proporción equimolecular o bimolecular y cuidando de que la temperatura no sobrepase los 12° C, de modo muy lento y bajo agitación continua, un derivado sódico de un alcohol o de un alcaloide o de un glucósido, en los que el hidrógeno de un hidroxilo, que puede ser alcohólico o fenólico, haya sido sustituido por sodio metálico. Tras la adición, se continúa agitando durante una hora, al cabo de la cual se mantiene la mezcla en reposo durante 24 horas. Finalmente se separa por succión el líquido madre, evaporando al vacío el líquido filtrado a sequedad; el residuo se recrystaliza en disolventes adecuados,

⁶¹⁷ La colchicina es un producto que presenta una manifiesta actividad antimitótica; se obtiene por desmetilación de uno de los grupos metoxilos de la colchicina, alcaloide extraído de las semillas del colchico.

como éter de petróleo, alcohol metílico o benceno purísimo y todos rigurosamente anhidros⁶¹⁸.

Francisco de P. Agustí Coranti.

Un mes más tarde, en marzo de 1957, Francisco de P. Agustí Coranti solicitó la protección de una patente para “Un procedimiento para la obtención de nuevos productos químico-biológicos oncostáticos”⁶¹⁹.

Según describe el autor, se trata de “productos químico-biológicos de tipo vacuna-antígeno, anti-biótico, anti-fermento proliferante reproductor y anti-neoplásico, para uso terapéutico como preventivos, inmunizantes, citostáticos, carcinostáticos y oncostáticos (...) toda bacteria (vegetal), así como también toda célula (animal) parásitas del organismo humano pueden provocar enfermedad, o sea alteración patológica, siendo siempre necesario que proliferen y se reproduzcan en grado sumo, a expensas del propio organismo al cual parasitan” [sic].

Continúa el autor comentando que, para que esta proliferación tenga lugar, se requieren ciertas condiciones metabólicas; considera que las bacterias precisan, de modo imprescindible, ácido para-amino-benzoico como requerimiento metabólico para su proliferación y, en el caso de las células malignas parasitarias, sería el oxígeno fermentativo el que proporciona la energía vital necesaria para su reproducción, proliferación, metástasis, etc., añadiendo que esto sería una característica de toda enfermedad neoplásica y también de la sífilis, paludismo, kala-azar, leucemia, sarcoma, carcinoma, etc.

Después de este *totum revolutum*, el autor expone que sería de gran utilidad terapéutica “para curar y hacer una eficaz bacteriostasia en el caso de infecciones bacterianas y hacer igualmente una acción citostática, cuando se trate de úlceras, tumoraciones y demás afecciones neoplásicas, polarizadas en los denominados carcinomas” [sic], disponer de sustancias químico-biológicas capaces de interferir el metabolismo de las células malignas neoplásicas, sin alterar en nada a las células humanas sanas.

El autor refiere la realización de numerosos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, con sustancias citostáticas, tras los cuales afirma haber encontrado un “antígeno citostático con base reductora, adecuado para la cura específica de toda clase de afecciones neoplásicas”, este producto químico-biológico actuaría interfiriendo el metabolismo autónomo óxido-reductor, provocando la inhibición, reproducción y

⁶¹⁸ Con el fin de mejorar la comprensión, en la memoria se exponen tres ejemplos prácticos de realización del procedimiento; en el primero se describe la obtención de 2,5-di-n-propoxi-3,6-bis-etilenimino-benzoquinona-1,4; en el segundo, la de 2,5-dicolchicein-3,6-bis-etilenimino-benzoquinona-1,4 y, en el tercero, la de 2,5-disalicin-3,6-bis-etilenimino-benzoquinona-1,4. En los tres casos se definen cantidades, aparataje, reactivos, tiempos, temperaturas y condiciones de trabajo.

⁶¹⁹ AHOEPM, patente de invención 234.348, solicitada a favor de Francisco de P. Agustí Coranti, domiciliado en Barcelona, en Rambla de Cataluña 3, 6º. La memoria descriptiva, que acompaña a la solicitud de patente, fue presentada en el Registro el 06/03/1957; la patente se concedió el 30/03/1957 y quedó publicada el 01/09/1957.

proliferación de las células neoplásicas malignas, de un modo, según sus palabras “consiste en ahogar y matar por hambre a las células degeneradas malignas”.

Para conseguir este ‘antígeno citostático con base reductora’ que interfiera anulando el metabolismo etiopatogénico de toda neoplasia maligna, se precisan, según este autor, los siguientes elementos:

- Un antígeno citostático cuya proteína actúe como armazón del sistema base reductor.
- Un anti-fermento del tipo antioxidante inhibidor proliferativo celular.
- Un tampón benzoico que estabilice el pH.
- Un factor reductor a base de para-amino-etilen-propil-imino-oxi-benzoquinona.

Para obtener este producto parte de “líquenes, algas marinas, ácido fumárico, hongos, actinomicetes-c, o bacterias de los grupos Discherichia, Eberthellas, bacilos Gram (-) o similares” de los que obtiene la ‘proteína’ base sobre la que se soporta el factor base-reductor, el cual proviene de sustancias del tipo para-amino-etilen-propil-imino-oxi-benzoquinonas; finalmente, el antígeno citostático se tampona benzoicamente y consigue un producto oxi-benzoquinónico reductor, que supone activo frente al cáncer, el cual estabiliza y potencializa por medio de sistemas de atomización, radiación electrónica, infrarrojos, ultravioletas, etc., seguido de una deshidratación por liofilización como medio de conservación.

Teodosio de la Torre Bermejo y Patricio Ruiz Ballesteros

Con fecha 21 de octubre de 1953 aparece registrada una solicitud de patente sobre un “Nuevo procedimiento para la obtención de un producto tópico para el tratamiento de toda clase de tumoraciones malignas o benignas”⁶²⁰, ideado por sus dos solicitantes: Teodosio de la Torre Bermejo y Patricio Ruiz Ballesteros.

El producto, cuyo método de obtención es objeto de la patente, es de aplicación tópica y útil –según refieren- para tratar toda clase de tumoraciones de la piel y las mucosas. Para su obtención los autores consideran suficiente mezclar, en las proporciones adecuadas, los componentes que se citan en su composición: arsénico blanco, ‘sangris draconis’ y ‘carbo vegetavilis’, a temperatura ambiente, con un 10% de humedad atmosférica como máximo:

⁶²⁰ AHOEPM, patente de invención 211.784 solicitada por Teodosio de la Torre Bermejo con domicilio en Hinojosa del Castillo (Cuenca) y Patricio Ruiz Ballesteros, domiciliado en Madrid, en la calle Vicente Martín Arias 20; ambos de nacionalidad española. Su propuesta la presentan en una memoria descriptiva de cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara. La solicitud se presentó, en el Registro, el 21/10/1953; la patente se concedió el 10711/1953 y quedó publicada el 16712/1953.

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

As - O 3 (Arsenico blanco).....	0,0043 Grms.
Sangris Draconis.....	0,0057 id.
Carbo vegetavilis.....	0,0022 id.
	<hr/>
	0,0122.-id.

El producto obtenido se aplica de forma local, directamente sobre la tumoración, por medio de bisturí; o bien poniendo una cantidad conveniente en un algodón, u otro soporte que mantenga la substancia sobre la parte afectada de manera permanente, bastando, según los autores, la aplicación de una o dos dosis para obtener una curación completa.

Ramiro Rivas Crespo

En septiembre de 1959, Ramiro Rivas Crespo presentó en el Registro una solicitud de patente para proteger un invento propio sobre un "Procedimiento para la obtención de un agente carcinolítico"⁶²¹.

Según explica el solicitante en la memoria, existen en el timo unos principios activos que actúan como agentes carcinolíticos, estos agentes estarían unidos a las grasas y, obtenidos en forma pura y aislados por métodos especiales, actuarían como agentes curativos del cáncer y trastornos como la enfermedad de Hodgkins, leucemia, trastornos radiactivos, etc. El autor propone un procedimiento, objeto de la invención, para obtener un agente terapéutico a base de estos principios activos carcinolíticos contenidos en el timo; para ello prepara una papilla de timo de terneros, la cual se mantiene sumergida, durante veinticuatro horas y a 30º C, en una solución casi saturada de sulfato amónico, con el fin de precipitar las proteínas sin desnaturalizarlas, junto con los fermentos a ellas asociadas. El resto de la solución se separa desengrasando con éter y cloroformo. La grasa obtenida se trata, de nuevo, con cloroformo para separar el colesterol que hubiera asociado a la grasa, quedando solamente la grasa neutra diluida en éter, de color carmelita debido a la presencia de carotenos, con las proteínas esenciales contenidas en el timo. Finalmente se envasan en frascos estériles, preferiblemente de color naranja, un centigramo de la solución de proteínas esenciales con un decigramo de las grasas líquidas obtenidas y diluyendo ambas sustancias en un centímetro cúbico de glicerina estéril para ser inyectado por vía intramuscular.

Las patentes españolas de medicamentos antitumorales: tablas

⁶²¹ AHOEPM, patente de invención 245.520, solicitada por veinte años, en España y a favor de Ramiro Rivas Crespo, con domicilio en Santiago de Compostela (La Coruña), en la calle Algolía de Abajo 27. Su procedimiento lo explica en una memoria descriptiva de siete folios numerados y mecanografiados por una sola cara, componiendo un total de ciento sesenta y cuatro líneas. La memoria está firmada en Madrid a 04/09/1958; consta como fecha de solicitud el 22/11/1958, la de concesión el 01/12/1958 y la de su publicación el 16/10/1959.

La revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido recoger tres patentes cuyo contenido está relacionado con este tipo de medicamentos, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Antitumorales y citostáticos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Torre Bermejo, Teodosio de la; Ruiz Ballesteros, Patricio	Hinojosa del Castillo (Cuenca) / Madrid	211.784	Nuevo procedimiento para la obtención de un producto tópico para el tratamiento de toda clase de tumoraciones malignas o benignas	Inventión
<i>Daniel Mangrané S.A.</i>	Barcelona	233.559	Un procedimiento para la obtención de derivados de dialquileniminobenzoquinonas con uno o dos radicales alcoólicos, alcaloidicos o glucosídicos	Inventión
Agustí Coranti, Francisco de P.	Barcelona	234.348	Un procedimiento para la obtención de nuevos productos químico-biológicos oncostáticos	Inventión
Rivas Crespo, Ramiro	Santiago de Compostela	245.520	Procedimiento para la obtención de un agente carcinolítico	Inventión

Antitumorales y citostáticos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Torre Bermejo, Teodosio de la; Ruiz Ballesteros, Patricio	211.784	21/10/1953	10/11/1953	16/12/1953
<i>Daniel Mangrané S.A.</i>	233.559	02/02/1957	02/03/1957	01/06/1957
Agustí Coranti, Francisco de P.	234.348	06/03/1957	30/03/1957	01/09/1957
Rivas Crespo, Ramiro	245.520	22/11/1958	01/12/1958	16/10/1959

Clasificación de las patentes de antitumorales y citostáticos	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Derivados benzoquinónicos	2
2. Fórmula antitumoral	2
Total	4

12. Farmacología oftalmológica: colirios

Ya en 1881, el ginecólogo alemán Carl-Sigmund-Franz Credé (1819-1892) ideó un método profiláctico para evitar la ceguera provocada por la conjuntivitis neonatal gonocócica, *oftalmia neonatorum*, infección que adquirirían los recién nacidos por contaminación en el canal del parto; su método consistía en la instilación de una gota de una solución de nitrato de plata al 2% (posteriormente se redujo la concentración hasta el 1%, para evitar complicaciones secundarias como la conjuntivitis química); la eficacia del método profiláctico de Credé quedó avalada por la casi desaparición de la ceguera por esta causa, consiguiéndose una disminución de la conjuntivitis gonocócica desde el 30% sin profilaxis hasta menos de un 2% con el método profiláctico.

Durante el siglo XIX también se utilizaron alcaloides en oftalmología como la atropina o belladona, obtenida de la *Atropa belladonna* L., para realzar la belleza de los ojos de las mujeres, por su efecto midriático. También se utilizaron otros alcaloides con efecto antagonista al de la atropina, como la pilocarpina, obtenida del *Pilocarpus jaborandi* Holmes, que produce contracción de la pupila y aumenta el drenaje del humor acuoso del ojo, por lo que ha sido usada en la terapia del glaucoma.

Consideramos fármacos oftalmológicos a todas aquellas sustancias medicinales o combinación de las mismas que utilizamos para prevenir, diagnosticar, tratar o curar enfermedades de los ojos. Las drogas o fármacos manejados en oftalmología tienen sus indicaciones precisas y van a ser utilizados en función de la patología o enfermedad que afecte a los ojos, de acuerdo con esta premisa, podemos clasificar a los medicamentos oftalmológicos en los siguientes grupos:

- 1- Lubricantes.
- 2- Vasoconstrictores.
- 3- Midriáticos y ciclopléjicos.
- 4- Colorantes.
- 5- Anestésicos.
- 6- Antiinflamatorios: esteroídicos y no esteroídicos.
- 7- Antibióticos y antibióticos asociados con esteroides.
- 8- Antialérgicos.
- 9- Antiglaucoma.

Las patentes españolas de medicamentos oftalmológicos

Colirios Lloréns S.A.

La empresa española, con domicilio social en Barcelona, *Colirios Lloréns S.A.*, presentó, ante el Registro de la Propiedad Industrial, en el mismo día, cuatro solicitudes de patente para proteger otros tantos procedimientos propios sobre preparación de colirios.

El primero de ellos versa sobre un “Procedimiento de preparación de un colirio a base del acetato de 9- α -fluorhidrocortisona y neomicina”⁶²². En el arsenal terapéutico

⁶²² AHOEPM, patente de invención 236.901, solicitada a favor de la empresa barcelonesa *Colirios Lloréns S.A.* El procedimiento objeto de la patente se describe en una memoria de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras. La memoria descriptiva está firmada, en Madrid, el 15/03/1958; la patente se concedió el 15/04/1958 y quedó publicada el 16/07/1958.

de los oftalmólogos, la combinación de antibióticos y corticoides en un mismo fármaco presenta gran interés por su utilidad en el tratamiento de infecciones e inflamaciones oculares.

La neomicina es un antibiótico muy empleado en la práctica oftalmológica por su actividad frente a gérmenes Gram-negativos y el acetato de 9- α -fluorhidro-cortisona es un corticoide de gran potencia; el derivado 9- α -flúor de la hidrocortisona, con la introducción del átomo de flúor en la molécula del esteroide, aumenta considerablemente la actividad de este corticoesteroide.

Hasta el momento de presentar este procedimiento, la preparación de estos compuestos se hacía a base de preparar suspensiones o elaborar pomadas. Ahora bien, en las suspensiones, las partículas no pueden llegar a ser tan pequeñas como en las disoluciones, esto implica el inconveniente en oftalmología de que los cristales de las suspensiones irritan a los delicados tejidos del ojo. Las pomadas presentan el mismo inconveniente, incluso agravado, debido a que, en su fabricación, los cristales resultan aún más grandes, lo que irrita aún más los tejidos oculares.

Para evitar estos inconvenientes se hacía necesario encontrar un método que permitiera obtener la disolución del antibiótico y el corticosteroide sin menoscabo de su actividad terapéutica. Después de numerosos ensayos con distintos disolventes orgánicos, los solicitantes llegaron a la conclusión de que el 'Tween 80' (polioxietilen-sorbitan-mono-oleato) resultó ser el disolvente más adecuado, ya que es un líquido soluble en todas proporciones con el agua, es humectante, lo que favorece una más rápida difusión a través de los tejidos, no es irritante y se puede esterilizar.

El procedimiento metodológico para la preparación del colirio consiste en la disolución del corticoide y el antibiótico en 'Tween 80', seguido de su mezcla con suero isotónico y demás ingredientes; para ello se pesa la cantidad necesaria de acetato de 9- α -flúor-hidrocortisona, se tritura lo más finamente posible y se tamiza a través de una malla finísima; se sigue el mismo procedimiento con la neomicina o su equivalente a sulfato de neomicina; después, se mide la quinta parte del volumen total, que será la necesaria de 'Tween 80', y sobre este se añaden el acetato de 9- α -flúor-hidrocortisona y la neomicina ya trabajadas; se agita y calienta hasta una temperatura que no debe exceder los 150° C.. Una vez disueltos los principios activos, se enfría la mezcla hasta unos 50° C.

De modo paralelo, se prepara una disolución de cloruro sódico con agua bidestilada exenta de pirógenos, añadiendo 1 cm³ de cloruro de benzalconio 1:10.000 por cada 100 cm³ de volumen total.

Cuando las dos disoluciones se encuentran a 50° C, se vierte el 'Tween' (con la 9- α -fluorhidrocortisona y la neomicina disueltas) sobre la disolución de cloruro sódico en agua, hasta conseguir un mezclado completo; se deja enfriar y se esteriliza. Se obtiene un colirio cuya composición es: acetato de 9- α -flúor-hidrocortisona (1 mg), neomicina (10 mg), 'Tween 80' (polioxietilen-sorbitan-mono-oleato) (0,2 cm³) y suero isotónico (csp 1 cm³)

La segunda solicitud de patente trata de un “Procedimiento de preparación de un colirio a base de Acetato de 9- α -fluorhidrocortisona y Cloranfenicol”⁶²³. La flúor-hidrocortisona es un corticoide potente, de actualidad en aquel momento por ser, de entre los corticoides, el más nuevo, obtenido por la introducción de un átomo de flúor en la molécula de hidrocortisona, lo que aumenta de un modo notable la potencia y la actividad del esteroide, hasta el punto de ser considerado por los autores como el esteroide más potente conocido hasta el momento; su unión al antibiótico cloranfenicol, en un colirio, permitiría disponer de un potente fármaco para el tratamiento de conjuntivitis agudas, conjuntivitis vernal, blefaritis marginal, iridociclitis crónica, iritis posterior a intervención de cataratas, epiescleritis y uveítis crónica.

Para resolver el problema de la disolución de los esteroides, los solicitantes optaron por utilizar ‘Tween 80’ (polioxietilen-sorbitan-mono-oleato) para disolver el acetato de 9- α -flúor-hidrocortisona y el cloranfenicol; para ello trituran, lo más finamente posible, estos dos principios activos; tamizan por un tamiz de malla finísima, miden, de modo paralelo, la quinta parte del volumen total, que será la cantidad necesaria de ‘Tween 80’, sobre la cual se añade el acetato de 9- α -flúor-hidrocortisona y el cloranfenicol ya tratados; agitan y calientan hasta unos 150º C, logrando la disolución total; a continuación se enfría hasta unos 50º C.

De modo simultaneo han preparando una disolución de cloruro sódico en agua bidestilada, exenta de pirógenos, a la que se añade 1 cm³ de cloruro de benzalconio al 1: 10.000 por cada 100 cm³ de volumen total, como conservante.

Una vez obtenidas las dos disoluciones, y a la temperatura de 50º C, se adiciona el ‘Tween’ sobre el agua, mezclando completamente bajo agitación; dejan enfriar y esterilizan. El resultado es un colirio con la siguiente composición: acetato de 9- α -flúor-hidrocortisona (1 mg), cloranfenicol ‘L’ (5 mg), ‘Tween 80’ (0,2 cm³) y suero isotónico (csp. 1 cm³)

000

La tercera solicitud de patente presentada, en la misma fecha que las anteriores, por Colirios Lloréns S.A., se refiere a un “Procedimiento de preparación de un colirio a base de Acetato de 9- α -fluorhidrocortisona”⁶²⁴. Con objeto de solucionar el problema de la disolución de los esteroides, y más concretamente del acetato de 9- α -flúor-hidrocortisona, el más novedoso de los corticoides conocidos y uno de los de más potencia, los autores consideran que el ‘Tween 80’ (polioxietilen-sorbitan-mono-oleato) es el disolvente orgánico más adecuado a sus fines y lo utilizan, no solo por ser soluble en todas proporciones con el agua, sino porque por su cualidad como humectante, lo que permite una mayor y más rápida difusión a través de los tejidos, a esto hay que añadir que es una substancia no irritante y se puede esterilizar.

⁶²³ AHOEPM, patente de invención 236.902, solicitada por la empresa *Colirios Lloréns S.A.* con nacionalidad española y residencia en Barcelona. La memoria donde se describe el procedimiento reivindicado está escrita a máquina, en cinco hojas foliadas, por un solo lado; queda firmada en Madrid, a 15/03/1958; la fecha de concesión de la patente es el 15/04/1958 y la de su publicación, el 16/07/1958.

⁶²⁴ AHOEPM, patente de invención 236.903, reivindicada a favor de *Colirios Lloréns S.A.*, una empresa española ubicada en Barcelona. La descripción del procedimiento, sobre el que se solicita la protección de la patente, se redactó en una memoria de cuatro hojas, foliadas y mecanografiadas, firmada en Madrid, a 15/03/1958; la patente se concedió el 15/04/1958 y fue publicada el 16/07/1958.

El método consiste en pesar la cantidad adecuada de acetato de 9- α -flúor-hidro cortisona, tritarlo finamente y tamizarlo en un cedazo finísimo; miden la quinta parte del volumen total, que será la cantidad correspondiente de 'Tween 80'; sobre el 'Tween' se añade el corticoide, trabajado según se ha indicado; agitan y calientan a 150° C; una vez bien disuelto el esteroide en el 'Tween 80', se enfría la mezcla a 50° C.

Mientras se enfría la mezcla, preparan una disolución de cloruro sódico en agua bidestilada exenta de pirógenos a la que se añade como conservante 1 cm³ de cloruro de benzalconio 1:10.000 por cada 100 cm³ de volumen total.

Cuando ambas disoluciones se encuentran a 50° C, se vierte el 'Tween' sobre el agua, agitando hasta logra una mezcla completa. Dejan enfriar y esterilizan, obteniendo un colirio con la siguiente composición: acetato de 9- α -flúor-hidro cortisona (1 mg), 'Tween 80' (0,2 cm³), cloruro de benzalconio 1:10.000 (0,01 cm³) y suero (csp. 1 cm³), al que sus autores señalan como muy útil para el "tratamiento de las afecciones de la región anterior del ojo, caracterizados por procesos inflamatorios, además de en conjuntivitis aguda, catarral y vernal, blefaritis marginal, iridociclitis, iritis, episcleritis y uveítis crónica".

000

La cuarta de las solicitudes presentada, en 1941, ante el Registro de la Propiedad Industrial por los responsables de *Colirios Lloréns S.A.*, con el fin de obtener la protección de una patente, se refiere a un "Procedimiento de preparación de un colirio a base de prednisona y cloranfenicol"⁶²⁵. Se trata de una preparación farmacéutica de alto interés en oftalmología, teniendo en cuenta que la asociación de prednisona y cloranfenicol refuerza la acción de ambos medicamentos y, a consideración de los autores, potencia "sobre todo el efecto bacteriostático del cloranfenicol frente a numerosos gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos y numerosas clases de virus".

El colirio que se prepara es una emulsión aceite en agua de prednisona y cloranfenicol que, por su estado oleoso, reúne las ventajas de las pomadas y los colirios, suprimiendo -según los solicitantes- los inconvenientes de unos y otros. El preparado en emulsión recubre la superficie del ojo y los bordes palpebrales, al igual que harían las pomadas, pero sin enturbiar la visión ni aglutinar las pestañas, además la forma de emulsión permite una mayor permanencia en el ojo que en el caso de un colirio y, por no diluirse con las lágrimas, proporciona una acción más prolongada. Por otro lado, sus autores señalan que la forma farmacéutica en emulsión presenta ventajas frente a las suspensiones y las pomadas, consiguiendo evitar el problema del tamaño de partícula de los componentes.

Para conseguir la disolución de los principios activos, los investigadores del *Laboratorio Lloréns* señalan que el disolvente orgánico más adecuado, a los fines que persiguen, es el 'Tween 80' (polioxietilen-sorbitan-mono-oleato), de modo que, para preparar el colirio de prednisona y cloranfenicol propuesto, disuelven el antibiótico y el corticoide, bien triturados y tamizados, en una cantidad de 'Tween 80' correspondiente a una quinta parte del volumen total de producto; mezclan por agitación y en caliente -

⁶²⁵ AHOEPM, patente de invención 236.904, solicitada por la empresa catalana *Colirios Lloréns S.A.*, ubicada en Barcelona. La memoria descriptiva del método propuesto va escrita a máquina, por una sola cara, en cinco hojas foliadas, está firmada y entregada en Madrid a 15/03/1958; la fecha de concesión de la patente es el 15/04/1958 y la de su publicación el 16/07/1958.

la temperatura debe llegar, pero no exceder, los 150º C-; a continuación, enfrían la disolución de prednisona y cloranfenicol en 'Tween' y, cuando alcance unos 50º C, se añade esta sobre otra disolución, previamente preparada, de cloruro sódico en agua bidestilada exenta de pirógenos, a la que se ha añadido 1 cm³ de cloruro de benzalconio al 1: 10.000 por cada 100 cm³ de volumen total; una vez añadido el 'Tween' sobre el agua, se agita hasta lograr una mezcla total, se enfría y esteriliza.

Una vez realizada la disolución de la prednisona y el cloranfenicol (corticoide y antibiótico) y obtenido un tamaño de partícula o cristales lo suficientemente pequeños como para no provocar irritación ocular, se prepara una emulsión aceite en agua, con lo que obtienen un colirio con la siguiente composición: aceite de cacahuete (0,500 g), prednisona (0,002 g), cloranfenicol (0,005 g), ácido bórico (0,010 g), propilenglicol (0,100 g), metil-celulosa sódica para 7000 cps. (0,005 g), 'Tween 80' (polioxietilen-sorbitan-mono-oleato) (0,005 g) y agua bidestilada (csp 1 cm³).

Mercedes Barraquer Moner

Durante el mes de mayo de 1959, Mercedes Barraquer Moner presentó una solicitud de patente para reivindicar los derechos de explotación sobre un "Procedimiento y dispositivo de administración directo de medicamentos de oftalmología"⁶²⁶, ya conocido en el extranjero pero aún no puesto en práctica en España.

Hasta el momento de utilizar este procedimiento, los medicamentos utilizados en oftalmología se preparaban en forma de pomadas, suspensiones, emulsiones y disoluciones y se aplicaban, bien poniendo una pequeña cantidad del preparado en el saco conjuntival o bien directamente sobre el globo ocular, repartiéndose de modo uniforme por el ojo con el parpadeo. Si se trata de sustancias coloreadas, como el mercurocromo, azul de metileno o fluoresceína entre otras, al distribuirse por todo el ojo, tiñen no solo la cornea, sino las demás partes del ojo e incluso la cara. Esto se evitaría con el procedimiento objeto de esta patente, que no es otra cosa que un dispositivo de administración de medicamentos oftalmológicos bajo la forma farmacéutica de papeles impregnados con la disolución de medicamento que se pretende aplicar sobre determinadas zonas de la cornea y exclusivamente sobre ellas, permitiendo la aplicación directa e inmediata sobre las partes concretas donde se precise su actuación.

Esta preparación de medicamentos oftalmológicos, bajo la forma farmacéutica de papeles impregnados con el fármaco, permite además una mejor conservación y una utilización más rápida y directa.

⁶²⁶ AHOEPM, patente de introducción 249.155, solicitado a favor de Mercedes Barraquer Moner, con nacionalidad española y residencia en Barcelona, en la calle Amigos 65. En una memoria de tres hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, se describe el procedimiento objeto de la patente; la documentación, firmada en Madrid a 05/05/1959, se entregó en el Registro de la Propiedad Industrial, quien contestó, concediendo la patente, el 15/09/1960, la cual quedó publicada el 1/01/1961.

Las patentes españolas de medicamentos oftalmológicos: tablas

La revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido recoger cinco patentes cuyo contenido está relacionado con este tipo de medicamentos, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Medicamentos oftalmológicos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Colirios Lloréns S.A.</i>	Barcelona	236.901	Procedimiento de preparación de un colirio a base de acetato de 9- α -fluorhidrocortisona y neomicina	Invencción
<i>Colirios Lloréns S.A.</i>	Barcelona	236.902	Procedimiento de preparación de un colirio a base de acetato de 9- α -fluorhidrocortisona Y cloranfenicol	Invencción
<i>Colirios Lloréns S.A.</i>	Barcelona	236.903	Procedimiento de preparación de un colirio a base de acetato de 9- α -fluorhidrocortisona	Invencción
<i>Colirios Lloréns S.A.</i>	Barcelona	236.904	Procedimiento de preparación de un colirio a base de prednisona y cloranfenicol	Invencción
Barraquer Moner, Mercedes	Barcelona	249.155	Procedimiento y dispositivo de administración directo de medicamentos de oftalmología	Introducción

Medicamentos oftalmológicos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Colirios Llorens S.A.</i>	236.901	15/03/1958	15/04/1958	16/07/1958
<i>Colirios Llorens S.A.</i>	236.902	15/03/1958	15/04/1958	16/07/1958
<i>Colirios Llorens S.A.</i>	236.903	15/03/1958	15/04/1958	16/07/1958
<i>Colirios Llorens S.A.</i>	236.904	15/03/1958	15/04/1958	16/07/1958
Barraquer Moner, Mercedes	249.155	05/05/1959	15/09/1960	01/01/1961

Clasificación de las patentes de medicamentos oftalmológicos	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Colirios con esteroides	1
2. Colirios de antibióticos asociados con esteroides	3
3. Dispositivos de administración de medicamentos oftalmológicos	1
Total	5

13. Expectorantes y otros productos de acción pectoral

La secreción traqueobronquial, junto con los cilios del sistema pulmonar, constituyen un mecanismo de limpieza de las vías aéreas frente a cualquier partícula, microorganismo, células u otros restos orgánicos. En determinadas enfermedades broncopulmonares se producen incrementos significativos de las secreciones, así como un aumento de su viscosidad; para solucionar este problema, se ha recurrido a la utilización de fármacos modificadores de la secreción traqueobronquial, bien disminuyendo su viscosidad mediante la administración de mucolíticos, bien potenciando la eliminación del moco presente en el árbol endotraqueal con expectorantes.

Se denominan mucolíticos aquellos medicamentos capaces de fragmentar el moco de la secreción bronquial, promoviendo una disminución de su viscosidad, lo que va a contribuir a su eliminación. Expectorantes son aquellas sustancias capaces de eliminar las secreciones bronquiales acumuladas de las vías pulmonares, constituyen el tratamiento de elección para la tos productiva.

Las patentes españolas de medicamentos mucolíticos y expectorantes

Solo hemos encontrado un solicitante interesado en este grupo terapéutico, se trata del médico catalán Raúl Roviralta Astoul (1891-1978), cofundador junto al farmacéutico y químico Fernando Rubió Tuduri (1900-1994), del *Laboratorio Andrómaco*.

Raúl Roviralta Astoul

A comienzos del mes de marzo de 1947, Raúl Roviralta Astoul entregó, en el Registro de la Propiedad Industrial, la documentación requerida para solicitar una patente que protegiera los derechos de explotación sobre “Un procedimiento para la obtención del Guayacolsulfonato potásico”⁶²⁷, de invención propia.

El guayacolsulfonato potásico es un producto balsámico y antiséptico pulmonar; el procedimiento objeto de esta invención permite, según su autor, la obtención a escala industrial de dicho compuesto, con elevados rendimientos; para ello trata el guayacol, sólido o líquido, con ácido sulfúrico concentrado, en la proporción 1,15 a 1, más luego un 2% de anhídrido sulfúrico respecto al total de ácido sulfúrico. La mezcla se calienta a 80-95º C, durante 5-8 horas. Después, una vez enfriada, la mezcla se vierte sobre una solución semisaturada de cloruro potásico bajo agitación continua, se neutraliza con carbonato potásico hasta un pH 6,5-7 unidades Sörensen. Se deja cristalizar durante varios días y, el precipitado que se forma, se separa por medio de un hidro-extractor, filtro-prensa u otro medio similar.

⁶²⁷ AHOEPM, patente de invención 177.139, solicitada por Raúl Roviralta Astoul, de nacionalidad española y residencia en Barcelona. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de cinco hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada y entregada en Madrid, a 07/03/1947; la patente se concedió al día siguiente, el 08/03/1947 y quedó publicada el 16/04/1947.

Por cada kilo de guayacol sulfonado obtiene unos 5-8 litros de aguas madre. En las aguas madre residuales aparecerá sulfato potásico en exceso, que separa por precipitación con cloruro cálcico, aislándose el sulfato cálcico producido. Las impurezas y el guayacol no reaccionado se eliminan por extracción de las aguas madre o por percolación con éter de las mismas. Finalmente, el guayacolsulfato potásico producido se purifica por medio de lavados con alcohol de alta graduación, terminando la purificación por cristalización en alcohol diluido.

Las aguas madre, libres de guayacol, de sulfato cálcico y de sustancias resinosas, se utilizan para recibir una nueva sulfonación, neutralizando otra vez con carbonato potásico, cristalizando de nuevo, tratando con cloruro cálcico y extrayendo con éter, entrando a recibir otra nueva mezcla sulfonada, y así sucesivamente en una utilización cuasi-indefinida de las aguas madre, en un proceso cíclico que puede repetirse un número de veces no inferior a diez, aunque si se trabaja con productos puros, el proceso puede repetirse veinte veces o más.

000

Durante las Navidades de 1953, Raúl Roviralta Astoul presentó un nuevo “Procedimiento de obtención de éteres aromático-alifáticos”⁶²⁸, para el que solicitó la protección de una patente de invención. El procedimiento pretende obtener un método sencillo para sintetizar, con buen rendimiento, un grupo de fármacos, como el éter glicerilo del guayacol⁶²⁹ que, en general, son éteres mixtos aromático-alifáticos, con uno o más hidroxilos alcohólicos en la cadena acíclica, especialmente éteres de derivados alquílicos o alcoxílicos de fenol con polialcoholes.

Para ello trata la halohidrina de un alcohol polihídrico con una sal alcalina del derivado fenólico⁶³⁰. Para describir la manera de llevar a la práctica el procedimiento, el solicitante detalla, en un ejemplo, los pasos desarrollados para obtener gliceril-guayacol⁶³¹, un producto de color blanco y punto de fusión entre 70-80º C.

⁶²⁸ AHOEPM, patente de invención 212.920, solicitado a favor de Raúl Roviralta Astoul, ciudadano español, con residencia en Barcelona, en la Avenida del Dr. Andreu 38-40. El procedimiento objeto de la patente queda descrito en una memoria de cinco hojas que se presentó, junto con la documentación requerida, el 26/12/1953; la concesión de la patente lleva fecha de 18/03/1954; fue publicada el 16/04/1954.

⁶²⁹ El éter glicerilo del guayacol actúa a nivel de la secreción bronquial, reduciendo la viscosidad de la mucosidad del esputo.

⁶³⁰ Sal que se obtiene en el mismo medio acuoso de reacción, por salificación del derivado fenólico mediante un hidróxido alcalino acuoso.

⁶³¹ En un matraz, con agitador y refrigerante a reflujo, calienta a 100-110º C 1 mol de guayacol y agrega 1 mol de hidróxido sódico en solución acuosa al 30%. Una vez todo disuelto y mezclado, agrega en chorro fino 1 mol de α -mono-clorhidrina de glicerina, con lo que la masa reaccionante se separa en dos capas: la inferior, que es una solución acuosa de la sal, y la superior no acuosa. La parte no acuosa se neutraliza con unas gotas de ácido clorhídrico concentrado; el líquido neutro se somete a arrastre de vapor para separar el guayacol no reaccionante que pueda haber quedado. Por evaporación de la fase acuosa, se elimina el agua en exceso y se separa la sal cristalizada, que se recrystaliza en benceno o agua, obteniéndose unos 0,9 moles de gliceril-guayacol.

Las patentes españolas de medicamentos mucolíticos y expectorantes: tablas

La revisión llevada a cabo, a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas (AHOEPM), durante el periodo de tiempo en estudio, nos ha permitido recoger dos patentes cuyo contenido está relacionado con este tipo de productos, y que presentamos a continuación en una tabla ordenada según el orden creciente del número de patente.

Mucolíticos y expectorantes				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Roviralta Astoul, Raúl	Barcelona	177.139	Un procedimiento para la obtención de guayacolsulfonato potásico	Invención
Roviralta Astoul, Raúl	Barcelona	212.920	Un procedimiento de obtención de éteres aromático-alifáticos	Invención

Mucolíticos y expectorantes				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Roviralta Astoul, Raúl	177.139	07/03/1947	08/03/1947	16/04/1947
Roviralta Astoul, Raúl	212.920	26/12/1953	18/03/1954	16/04/1954

14. Farmacología del sistema endocrino metabólico: hormonas, vitaminas y medicamentos antianémicos

Los seres pluricelulares producen sustancias transmisoras de estímulos, capaces de regular los procesos bioquímicos en el organismo, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis o equilibrio del medio interno. Las hormonas junto con las vitaminas y las enzimas constituyen un grupo biológico que regulan la fisiología del metabolismo⁶³².

El sistema endocrino está formado por un conjunto de órganos y tejidos que, a pesar de ser histológicamente distintos e incluso presentar un origen embriogénico diferente, poseen una cualidad en común: la formación de hormonas⁶³³. Las hormonas son sustancias químicas que se forman en un órgano y ejercen su influencia sobre otros órganos o tejidos, actuando como un sistema de comunicación químico⁶³⁴. La producción y liberación de la mayoría de las hormonas está influida por factores neurohumorales cuya regulación se realiza por un mecanismo de retroalimentación negativo, o sea cuando la concentración plasmática o nivel de la hormona secretada por la glándula diana estimulada aumenta, la secreción de su factor regulador disminuye y viceversa.

Las vitaminas son sustancias químicas, de estructuras heterogeneas, no sintetizables por el organismo y que son indispensables para la vida, por lo que el ser humano las ha de ingerir a través de los nutrientes. Las vitaminas intervienen como catalizador en las reacciones bioquímicas, facilitando la transformación de los sustratos, a través de las vías metabólicas, y regulando los procesos biológicos.

El número de hematíes y la cifra de hemoglobina sanguíneas han de mantenerse dentro de unos niveles fisiológicos, equilibrándose los procesos de destrucción y síntesis para mantener concentraciones en sangre dentro de la normalidad. La anemia se produce cuando hay pérdida excesiva o la síntesis es insuficiente. Existen muchos tipos diferentes de anemias, pero el mayor porcentaje de ellas se corresponde con enfermedades carenciales por déficit de hierro, vitamina B-12 y ácido fólico⁶³⁵.

Las patentes españolas de hormonas, vitaminas y drogas antianémicas.

A través de nuestra revisión en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, hemos recogido cincuenta patentes relacionadas con estos grupos terapéuticos, que clasificamos en tres grupos:

⁶³² VILLAR PALASÍ, Vicente; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, José Antonio; SANTOS RUIZ, Ángel. *Tratado de Bioquímica* [5ª edición]. Barcelona: Ed. Augusta, 1977 (cf. pág. 415).

⁶³³ PALACIOS MATEOS, Juan Manuel. *Endocrinología y metabolismo en la práctica médica* [3ª edición]. Madrid: Ed. Paz Montalvo, 1981 (cf. pág. 1).

⁶³⁴ TODD, James-Campbell; SANFORD, Arthur-Howley; DAVIDSOHN, Israel; HENRY, John Bernard. *Diagnóstico Clínico por el Laboratorio* [6ª edición]. Barcelona: Ed. Salvat, 1978 (cf. pág. 713).

⁶³⁵ GOTH, Andres. 1973. *Farmacología médica. Principios y conceptos*. [6ª edición]. México: Ed. Interamericana, 1973 (cf. pág. 522).

- Hormonas (19 patentes)
 - Hormonas esteroídicas (17 patentes)
 - Hormonas peptídicas (2 patentes)
- Vitaminas (20 patentes)
- Antianémicos (11 patentes)

14.1. Hormonas

El término hormona deriva del griego ‘hormao’ (excitar) y fue introducido en la literatura científica en 1904, en los trabajos publicados de William-Maddock Bayliss (1860-1924) y Ernest Starling (1866-1927) sobre el estímulo de la secreción de jugo pancreático por una sustancia química segregada en el intestino, a la que se denominó ‘secretina’ y que fue la primera hormona conocida⁶³⁶.

Las hormonas son sustancias o compuestos químicos endógenos, producidos en un órgano o en sus glándulas endocrinas, que son capaces de regular la función del mismo o de otros órganos o células situados a distancia del lugar de su producción. Son sustancias transmisoras de estímulos para los procesos bioquímicos que actúan como reguladores de la concentración de distintos metabolitos en los fluidos tisulares, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis interna del organismo. El nivel hormonal debe mantenerse dentro de determinados rangos de concentración, ya que tanto la hiposecreción de una hormona, como su hiperproducción, son causa de enfermedades; por ello, las mismas hormonas, sus agonistas y/o antagonistas pueden ser usados como medicamentos, al ser capaces de curar ciertas enfermedades causadas por una hipo- o hipersecreción de las mismas. De acuerdo con la estructura química de las hormonas, se clasifican en hormonas esteroídicas y hormonas peptídicas.

14.1.1. Hormonas esteroídicas

Las hormonas esteroideas presentan, todas ellas, estructura ciclopentano-perhidro-fenantrénica, con una cadena lateral corta o inexistente y el número de carbonos oscila entre C-18 y C-21. Todas ellas se consideran derivadas de la degradación del colesterol. Dentro de las hormonas esteroídicas distinguimos:

- Las hormonas sexuales, que a su vez pueden ser: andrógenos u hormonas masculinas, estrógenos u hormonas femeninas producidas por el folículo y gestágenos u hormonas femeninas producidas por el cuerpo lúteo en que se transforma el folículo tras la expulsión del óvulo maduro.
- Las hormonas corticales, córtico-suprarrenales o corticosteroides, producidas en la zona cortical de las cápsulas suprarrenales.

Las sociedades primitivas sabían que la castración incapacitaba para la reproducción, reconociéndose la importancia que, en los animales machos, tienen los testículos sobre la capacidad reproductora; desde antiguo era conocido que, en los gallos castrados, la cresta se atrofia, desaparece la conducta agresiva del macho y se pierde el interés por las gallinas. En el siglo XIX, el fisiólogo alemán Arnold Adolph

⁶³⁶ VILLAR PALASÍ, Vicente; CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, José Antonio; SANTOS RUIZ, Ángel. *Tratado de Bioquímica* [5ª edición]. Barcelona: Ed Augusta, 1977 (cf. pág. 415).

Berthold (1803-1861) comprobó que, si se trasplantaban los testículos dentro de la cavidad abdominal de un gallo castrado, se revertían los síntomas descritos en el capón, demostrando, con sus ensayos, que los testículos actúan como glándulas secretoras⁶³⁷. Posteriormente Charles Edouard Brown-Séquard (1817-1894), un médico y profesor en el *College de France*, reconoció haber ‘rejuvenecido’ gracias a un extracto acuoso de testículos de cerdos de guinea que, en 1889, a la edad de setenta y dos años se inyectó a sí mismo⁶³⁸. En el campo de la endocrinología, Charles Édouard Brown-Séquard (1817-1894) demostró, extirpando las cápsulas suprarrenales, la acción a distancia de los productos segregados por ellas.

En 1929, Fred-Chase Koch (1900-1967) y sus colegas de la *University of Chicago*, desarrollaron un test basado en la estimulación de la cresta de los capones, que sirvió como modelo experimental para el estudio y el aislamiento de los andrógenos u hormonas masculinas. En 1931, el bioquímico alemán Adolf F.J. Butenandt (1903-1995), aisló la androsterona, un metabolito de la testosterona, utilizó 15.000 litros de orina humana para obtener 15 miligramos de hormona⁶³⁹. Adolf-Friedrich Butenandt (1903-1995) determinó la estructura de la testosterona y Leopold Ruzicka (1887-1976) logró sintetizarla⁶⁴⁰. Ruzicka descubrió, entre 1934 y 1935, que la androsterona y la testosterona son hormonas masculinas que pueden obtenerse sintéticamente a partir de un esteroide neutro, como el colesterol.

Las hormonas masculinas, como la testosterona, presentan, además de los efectos androgénicos característicos, propiedades anabolizantes. En 1948, los investigadores de los laboratorios *Searle*, en Chicago, dirigidos por Frank-Benjamin Colton (1923-2003), plantearon líneas de trabajo para separar estas dos propiedades y encontrar compuestos anabolizantes sin propiedades androgénicas; el proyecto se desarrolló durante siete largos años, sin éxito aparente en un principio, hasta que finalmente se consiguió aislar la noretandrolona, un esteroide anabolizante tan potente como la testosterona, pero sin apenas actividad androgénica, que fue comercializado en 1956. En 1959, los científicos de los laboratorios *Organon*, en Holanda, descubrieron el etilestranol y en, 1962, los investigadores del grupo *Sterling-Winthrop* patentaron el aislamiento del stanozolol (Winstrol).

La existencia de hormonas sexuales femeninas, los estrógenos, fue sugerida en 1896, como resultado de los experimentos del ginecólogo vienés Emil Knauer (1867-1935); él observó que, al trasplantar los ovarios de animales sexualmente maduros a otros animales sexualmente inmaduros, se estimulaba la madurez sexual en estos,

⁶³⁷ BERTHOLD, Arnold Adolph. “Transplantation der hoden”. *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin*, [1849]: 42-47. Berlín, 1849.

⁶³⁸ Es bastante improbable que este extracto acuoso testicular contuviera algo de testosterona, ya que esta hormona no es soluble en agua.

⁶³⁹ Adolf F.J. Butenandt recibió el Premio Nobel de Química en 1939 por sus trabajos sobre las hormonas sexuales. No pudo aceptar el premio debido a la prohibición del gobierno de la Alemania nazi, más tarde recibiría una medalla, pero no el monto económico.

⁶⁴⁰ Leopold Ruzicka fue galardonado, en 1939, con el Premio Nobel de Química, compartido con Adolf F. J. Butenandt, por sus trabajos con polimetileno y terpenos.

demostrándose que, en los ovarios, se encontraban unas sustancias u hormonas responsables del desarrollo de los caracteres sexuales femeninos⁶⁴¹.

En los humanos, los ovarios producen tres tipos de estrógenos: estradiol, estriol y estrona. La hembra cuyos ovarios no producen estas hormonas en cantidad adecuada tienen menstruaciones irregulares, dismenorrea o amenorrea, así como atrofia uterina.

En 1923, el médico Edward-Adelbert Doisy (1893-1986)⁶⁴² trabajando con el biólogo Edgard Allen (1892-1943) en la *Washington University*, en St Louis, lograron obtener extractos ováricos concentrados y comprobaron que su implantación en ratas hembras ovariectomizadas producía cambios en las células vaginales induciendo la fase 'estro'; además, estas variaciones, estaban correlacionadas con variaciones en los niveles sanguíneos de hormonas femeninas⁶⁴³.

Los ginecólogos berlineses Selman Ascheim (1878-1965) y Bernhard Zondek (1891-1966) detectaron, en 1927, en la orina de las embarazadas, la presencia de niveles altos de una hormona, la gonadotropina coriónica humana HCG y desarrollaron el primer test de embarazo fiable.

Dos grupos de investigación, el de Edward-Adelbert Doisy de la *Universidad George Washington* de St. Louis (Missouri) y el de Adolf Butenandt de la Universidad de Göttingen, trabajando independientemente, consiguieron, en 1929, aislar cristales puros de la hormona folicular o estrona de la orina de mujeres embarazadas. El estradiol o dihidrofoliculina fue obtenido por reducción de la estrona de la mano de Erwin Schwenk y Fritz Hildebrant. Los trabajos desarrollados en la compañía *Schering* por el químico Hans H. Inhoffen, durante los años 1938-1940, permitieron la síntesis del estradiol a partir del colesterol, aunque con bajo rendimiento⁶⁴⁴.

En 1903, gracias a los trabajos del ginecólogo Ludwig Fraenkel, de la Universidad de Breslau (Wroclaw, Polonia), se comprobó que las conejas a las que se les extirpaba el cuerpo lúteo tras la ovulación, se les interrumpía el embarazo, deduciéndose que el cuerpo lúteo, de alguna manera, era necesario para el mantenimiento del embarazo y que su destrucción producía abortos. El cuerpo lúteo se comportaba como una glándula capaz de segregar ciertas sustancias protectoras del embarazo. En 1930, George W. Corner, de la Universidad de Rochester y su alumno de doctorado Willard H. Allen obtuvieron, a partir de cuerpos lúteos, extractos hormonales que eran capaces de evitar el aborto cuando se administraban a conejas a las que se les había extirpado el cuerpo lúteo. Algo más tarde, en 1934, varios grupos de científicos, trabajando

⁶⁴¹ KNAUER, Emil. "Einige versuche ovarientransplantation bei Kaninchen". *Zentralblatt für Gynäkologie*, 20: 524-528. Leipzig, 1896.

⁶⁴² El investigador y clínico estadounidense Edward-Adelbert Doisy recibió el Premio Nobel de Medicina, en 1943, por sus trabajos sobre la vitamina K. En sus investigaciones también se interesó por el estudio de las hormonas sexuales.

⁶⁴³ ALLEN, Edgar; DOISY, Edward-Adelbert. "An ovarian hormone preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals". *Journal of the American Medical Association*, 81 (10): 819-821. Chicago, 1923; *IBID.* "The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicle hormone". *Journal of the American Medical Association*, 69: 577-588, Chicago, 1924

⁶⁴⁴ INHOFFEN, Hans H. "Übergang von Sterinen in aromatische Verbindungen". *Angewandte Chemie*, 53(41/42): 471-475. Fráncfort del Meno, 1940.

independientemente, consiguieron aislar el principio activo presente en estos extractos hormonales del cuerpo lúteo, la hormona progesterona, denominada así debido a su capacidad para mantener la gestación, hormona que fue utilizada para la prevención del aborto habitual. Los científicos que simultáneamente, aunque de modo aislado, consiguieron aislar la progesterona fueron el equipo de Adolf Butenandt en la Universidad de Göttingen (Alemania); Willard M. Allen y Oskar P. Wintersteiner de la Universidad de Columbia en Nueva York (Estados Unidos); Max Hartmann y Albert Wettstein (Suiza) y Kart H. Slotta y colaboradores (Alemania).

Posteriormente, durante la década de los cincuenta, se desarrollaron otros derivados con actividad progestágena con mejores cualidades farmacocinéticas, como una mejor absorción por vía oral o mayor duración de efecto, como el acetato de medroxi-progesterona o el acetato de megestrol.

Los progestágenos se han utilizado terapéuticamente para el tratamiento de amenorreas, dismenorreas, metrorragias, endometriosis, síndrome premenstrual, prevención de abortos y otros, pero sin duda el uso mayoritario de los progestágenos ha sido para la contracepción oral.

La utilización de los progestágenos, con o sin estrógenos, como anticonceptivos orales está basada en los trabajos llevados a cabo, durante los años de la década de 1950, por Gregory Pincus, investigador en el Instituto para la Experimentación Biológica en Worcester (Massachusetts). Pincus, bajo la premisa de que durante el embarazo los niveles altos de progesterona inhibían la ovulación, tuvo la presunción de que, del mismo modo, se comportaría la progesterona fuera del embarazo, impidiendo la ovulación y, por tanto, actuando como anticonceptivo; para comprobar su tesis, administró altas dosis de progesterona a conejas, comprobando que, a pesar de los reiterados apareamientos, no se produjo gestación en ninguna de las conejas tratadas con progesterona.

Las glándulas suprarrenales o adrenales son dos estructuras situadas sobre los riñones, su función es regular la respuesta al estrés por medio de la síntesis y liberación de hormonas corticosteroides, como el cortisol y de catecolaminas, sobre todo adrenalina. En las glándulas suprarrenales distinguimos la médula, productora de catecolaminas, y la corteza, secretora de mineralocorticoides, como la aldosterona, y de glucocorticoides, como el cortisol, la cortisona y la corticosterona, así como otras hormonas con actividad androgénica. Los glucocorticoides intervienen en el metabolismo hidrocarbonado y los mineralocorticoides regulan el equilibrio de los electrolitos sodio, potasio e hidrógeno y, a través de ello, la presión arterial. La secreción de las hormonas suprarrenales está controlada a través de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), un polipéptido de 39 aminoácidos producido en la adenohipófisis que se libera a pulsos mediante un sistema de retrocontrol o *feed-back* negativo, de acuerdo con ritmos circadianos o nictemerales, con valores elevados en las primeras horas del día y descendidos hacia el final. La importancia de estas pequeñas glándulas es tal que su existencia y buen estado anatómico funcional es imprescindible para el mantenimiento de la vida.

En 1930, Wilbur Swingle y su equipo en la Universidad de Princeton, aislaron una sustancia de la corteza adrenal capaz de mantener la vida en animales adrenalectomizados, a esta sustancia se la denominó 'cortina'; posteriores

investigaciones determinaron que la cortina contenía numerosos corticoesteroides. Entre los investigadores que buscaban aislar los distintos esteroides de la corteza adrenal, Edward Calvin Kendall (1886-1972) de la clínica *Mayo*, consiguió aislar la cortisona con la idea de que pudiera ser empleada en las situaciones de insuficiencia adrenal. En 1943, el médico polaco Tadeus Reichstein (1897-1996), catedrático en la Universidad de Basilea, consiguió aislar más de veinte esteroides de la corteza de las glándulas suprarrenales, determinando su estructura química; al igual que Kendall, pero trabajando de modo independiente, aisló la cortisona y determinó su estructura química, aunque a diferencia de aquel, no consiguió desarrollar un proceso para obtener industrialmente la cortisona. Los investigadores del equipo de Kendall observaron que los corticosteroides adrenales conducían a buenos resultados en el tratamiento de la artritis reumatoide, debido a su actividad antiinflamatoria. Entre los colaboradores de Kendall en la Clínica Mayo, destacó Philip-Showalter Hench (1896-1965), encargado de aplicar y comprobar en la clínica los hallazgos de Kendall en el laboratorio; Hench fue el primero en intuir la actividad antiinflamatoria y antirreumática de los corticosteroides, al observar su efecto sobre los enfermos con artritis reumatoide que él trataba en la clínica *Mayo*. La cortisona que Hench administró a sus pacientes fue sintetizada y suministrada por los laboratorios *Merck* en 1948, la primera paciente tratada con cortisona fue una joven con una artritis reumatoide severa, tras tres inyecciones del corticosteroide, la mujer mejoró sensiblemente, Hench publicó sus trabajos en 1949⁶⁴⁵.

La eficacia de los corticoides suprarrenales como antiinflamatorios quedó demostrada, pero también se observaron sus efectos secundarios, como la retención hídrica o su actividad gastroirritante y ulcerogénica entre otros. Con la idea de encontrar nuevos esteroides con actividad antiinflamatoria, pero sin sus efectos secundarios, otras compañías farmacéuticas se interesaron en la síntesis de nuevos corticosteroides, como los laboratorios norteamericanos *G. D. Searle*, cuyos investigadores consiguieron obtener hidrocortisona a partir de glándulas adrenales bovinas a través de un método semisintético. En los laboratorios *Schering-Plough* se obtuvieron dos nuevos esteroides por fermentación de la cortisona, la prednisona y la prednisolona. La compañía *Upjohn* obtuvo metilprednisolona en 1959. En los laboratorios *Lederle* se sintetizó triamcinolona, muy útil en el tratamiento de la psoriasis y dermatitis alérgicas⁶⁴⁶.

⁶⁴⁵ En 1950, Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein y Philip-Showalter Hench recibieron y compartieron el Premio Nobel de Medicina, por sus trabajos sobre el descubrimiento de la estructura y efectos biológicos de las hormonas de la corteza suprarrenal y su utilización terapéutica en el tratamiento de la artritis reumatoide.

⁶⁴⁶ Sobre las hormonas esteroídicas, su descubrimiento, aislamiento y evolución en su conocimiento, así como su utilización terapéutica, cf. LANDAU, Ralph; ACHILLADELIS, Basil; SCRIBINE, Alexander (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage press, 1999 (págs. 236-246); RAVIÑARUBIRA, Enrique. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2008 (págs. 264-330); SNEADER, Walter. *Drug Discovery: a History*. Chichester: Ed. John Wiley & Sons Ltd., 2005 (págs. 173-184). Y sobre secreción hormonal y patologías endocrinas asociadas: HERSHMAN, Jerome M. *Fundamentos de Endocrinología*. México: Ed. Interamericana, 1981; PALACIOS MATEOS, Juan Manuel. *Endocrinología y metabolismo en la práctica médica [3ª edición]*. Madrid: Editorial Paz Montalvo, 1981.

Las patentes españolas de hormonas esteroídicas

Antonio de Gregorio Rocasolano

A mediados de septiembre del año 1940, Antonio de Gregorio Rocasolano y Turmo, presentó una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento para obtener fitohormonas estrogénicas”⁶⁴⁷, fruto de su propia invención.

Tras sus propios estudios de investigación, el autor concluye que en varios tipos de carbón mineral (de procedencia vegetal a pesar de su denominación) existen fitohormonas con propiedades estrógenas, fisiológicamente análogas a las hormonas femeninas de reproducción.

El autor consiguió definir un método industrial para la obtención de dichas fitohormonas con propiedades estrogénicas, para ello pulveriza el carbón natural y trata con un disolvente adecuado, como el agua o cualquier otro como benzol, etanol, acetona, etc. La disolución concentrada que se obtiene posee la fitohormona impurificada por cuerpos sin ningún tipo de acción fisiológica nociva, como sales de calcio, de hierro, etc en forma de sales, sulfatos, humatos u otras. Estos líquidos concentrados pueden ser utilizados por vía ingesta; si se prefiere emplear en forma inyectable se hace preciso purificarlos, para eliminar las sales de calcio o de hierro formadas y el resto de otras impurezas, esta purificación se puede realizar por cualquier método químico clásico conocido. El autor concluye afirmando que la actividad fisiológica estrogénica de estas fitohormonas las ha comprobado y medido por ensayos con varios sujetos de experimentación.

Juan Miquel Quintilla

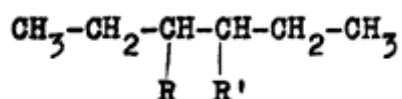
En el mes de febrero de 1943, Juan Miquel Quintilla reivindica derechos de explotación sobre un “Procedimiento para la preparación de derivados hidroxilados del γ,δ -difenil-n-hexano”⁶⁴⁸ que pretende introducir y poner en funcionamiento en España.

El 4,4'-dioxi- γ,δ -difenil-n-hexano es uno de los estrógenos de mayor potencia que se conocían⁶⁴⁹; pero su síntesis resultaba muy complicada. Según el autor, la patente que se solicita, objeto del procedimiento, permite preparar derivados hidroxilados del γ,δ -difenil-n-hexano con mayor facilidad, con buen rendimiento y utilizando productos que pueden conseguirse sin dificultad. Estos derivados del γ,δ -difenil-n-hexano, son compuestos de fórmula general:

⁶⁴⁷ AHOEPM, patente de invención 150.398, solicitada a favor de Antonio de Gregorio Rocasolano y Turmo, del que figura como domicilio el Paseo del General Mola 66, en Zaragoza. La documentación se presentó el 16/09/1940, la patente no se concedió hasta el 13/04/1942 y se publicó un poco después, el 1/06/1942.

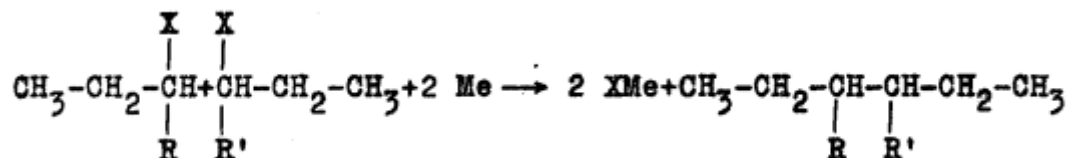
⁶⁴⁸ AHOEPM, patente de introducción 160.515, solicitada por Juan Miquel Quintilla, de nacionalidad española, residente en Barcelona. El procedimiento se describe en una memoria de seis hojas, que fue entregada, junto con la documentación requerida, el 10/02/1943, la patente se concedió el 6/05/1943 y se publicó el 1/07/1943.

⁶⁴⁹ CAMPBELL, N.R.; DODDS, E.C.; LAWSON, W. “Estrogenic Activity of Anol; a Highly Active Phenol Isolated from the By-Products”. *Nature*, 142 (3608): 1121. London, 1938.



R y R' representan radicales bencénicos iguales o no, mono o polisustituidos por grupos funcionales

El 4,4'-dioxi-γ,δ-difenil-n-hexano y sus análogos se pueden obtener por condensación de los derivados α-halogenados de los n-propil-oxibencenos, a través de una reacción mediada por metales deshalogenantes, de acuerdo al siguiente esquema:



donde X es un halógeno, Me un metal de acción deshalogenante y R y R' representan radicales bencénicos iguales o no, mono o polisustituidos por grupos funcionales.

Para evitar reacciones secundarias, los grupos hidroxilos son bloqueados con anterioridad bajo la forma de éteres-óxidos, acetales mixtos o ésteres. El derivado hidroxilado libre se obtiene posteriormente, desalcoholando el éter-óxido o el acetal, o bien saponificando el éter correspondiente. Estos compuestos y en especial el 4,4'-dioxi-γ,δ-difenil-n-hexano, actúan, según indica el autor, como sucedáneos de la hormona folicular.

José María Puig Marqués e Ignacio María Casals y Maristany

A punto de finalizar el año 1943, dos solicitantes catalanes, José María Puig Marqués e Ignacio María Casals y Maristany, presentaron ante el Registro la documentación precisa para documentar un "Procedimiento de fabricación sintética de adrenalina levógira"⁶⁵⁰, no practicado ni puesto en ejecución en España y sobre el que reclamaban los derechos de introducción y explotación, para lo que demandaban la protección de la correspondiente patente.

Debido a la gran demanda de glándulas de animales destinadas a la extracción de hormonas puras, se había incrementado de forma notoria su precio en el mercado, este inconveniente hizo plantearse a ciertos investigadores la obtención sintética industrial de algunas hormonas cuya constitución química fuera ya conocida, como es el caso de la adrenalina levógira, hormona que se encuentra naturalmente en las cápsulas suprarrenales y de cuya obtención sintética, de forma industrial, se ocupa el procedimiento objeto de la presente patente de introducción.

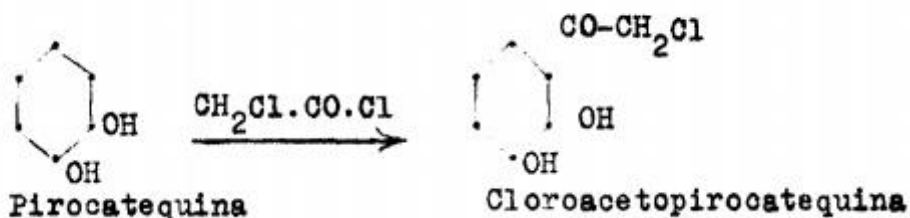
Para la fabricación sintética de adrenalina levógira, de acuerdo con el procedimiento, se utiliza pirocatequina como materia prima principal, a partir de la cual, por una cadena de reacciones químicas, se irá obteniendo cloro-aceto-pirocatequina, adrenalona, adrenalina racémica y, por fin, adrenalina levógira. Para un mayor

⁶⁵⁰ AHOEPM, patente de introducción 164.002, a petición de José María Puig Marqués e Ignacio María Casals y Maristany, ambos domiciliados en Barcelona. El procedimiento, desarrollado en el extranjero y no conocida su puesta en práctica en España, se explica en una memoria descriptiva de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; esta memoria, junto con la documentación correspondiente para la solicitud de patente, se presentaron en el Registro de la Propiedad Industrial el 6/12/1943, la patente se concedió al día siguiente, el 7/12/1943, fue publicada el 1/03/1944.

aprovechamiento, la adrenalina dextrógira separada de la racémica, se racemiza de nuevo, para volver a incluirla en el proceso de desdoblamiento.

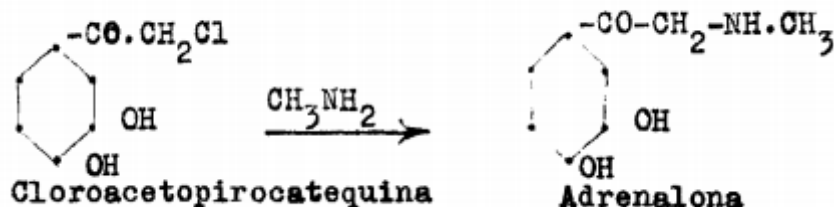
La síntesis se desarrolla en cuatro fases principales y una fase complementaria, que se representan en el siguiente esquema:

1ª Fase.



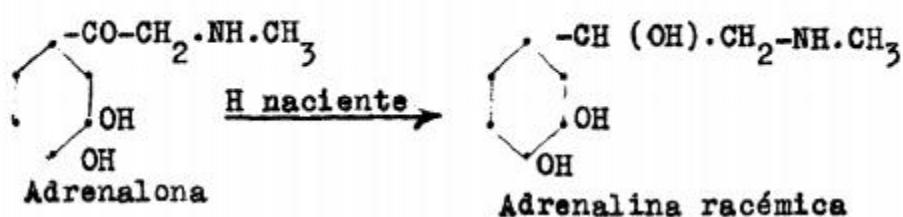
Calentando a reflujo una molécula gramo de pirocatequina con una molécula gramo de cloruro de cloroacetilo, en presencia de un catalizador, se obtiene la cloro-aceto-pirocatequina.

2ª Fase.



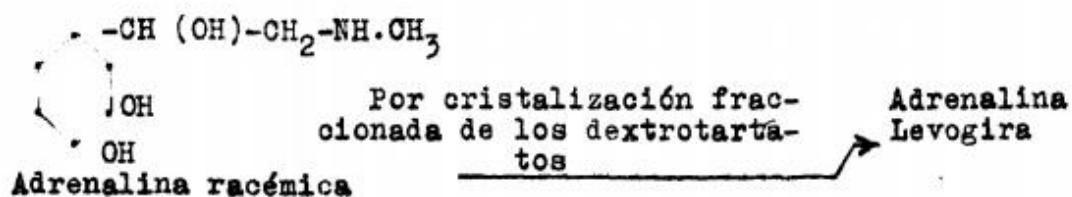
La cloro-aceto-pirocatequina obtenida se suspende en alcohol y se hace reaccionar con metilamina para, pasando por un producto intermedio, originar adrenalona por calentamiento posterior.

3ª Fase.



Una vez filtrada y purificada la adrenalona obtenida, se reduce con hidrógeno nascente para originar adrenalina racémica.

4ª Fase.



El desdoblamiento de la adrenalina racémica, en sus dos componentes ópticamente activos, se consigue obteniendo sales de la adrenalina racémica con un ácido que posea actividad óptica, como el ácido dextrotartárico, formándose a partes iguales dextrotartrato de dextroadrenalina y dextrotartrato de levoadrenalina, sales que presentan distintas propiedades físicas. Como el dextrotartrato de levoadrenalina es poco soluble en alcohol metílico, es posible separarlo de la forma dextrógira. Disolviendo los cristales de dextrotartrato de levoadrenalina separados y alcalinizando convenientemente, se obtiene por precipitación la levoadrenalina.

Fase complementaria.

ADRENALINA DEXTROGIRA	<u>Por ebullición con ácidos</u> →	ADRENALINA RACÉMICA.
--------------------------	------------------------------------	-------------------------

Finalmente, se completa el ciclo con una fase complementaria para racemizar de nuevo la dextroadrenalina; para ello, el dextrotartrato de dextroadrenalina que quedaba disuelto en alcohol metílico, es tratado con amoníaco para que obtenga la dextroadrenalina en forma insoluble; esta es tratada con ácidos que tengan una constante de disociación elevada, como el ácido clorhídrico, se calienta a temperatura inferior a 100° C y, por adición de nuevo de amoníaco, se obtiene una mezcla racémica de dextro- y levoadrenalina a partes iguales que, a su vez, puede ser sometida de nuevo al proceso de desdoblamiento.

Drogas, Vacunas y Sueros S.A. (DROVISA)

De la colaboración entre la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* y la italiana Francesco Vismara S.P.A. surge un “Procedimiento para la preparación de pregnenolona”⁶⁵¹. La invención objeto de la patente se refiere a la preparación de la amida del ácido 3 β -acetoxi- δ -5-androsten-17 β -carboxílico, por un procedimiento aún no descrito en la literatura química⁶⁵², y su transformación en pregnenolona, sustancia a su vez transformable en progesterona, por un método directo y con óptimo rendimiento, mediante reactivos halógeno-magnesianos con un grupo metílico como radical alquílico.

El procedimiento para la preparación de pregnenolona (δ -5-pregnen-3- β -ol-20-ona), se realiza en los siguientes pasos: primero, se hace reaccionar cloruro de tionilo sobre el ácido 3 β -acetoxi- δ -5-androsten-17 β -carboxílico, el producto resultante se trata con amoníaco, obteniéndose la amida del ácido 3 β -acetoxi- δ -5-androsten-17 β -

⁶⁵¹ AHOEPM, patente de invención 209.871, solicitada a favor de la firma italiana *Francesco Vismara S.P.A.* ubicada en Casatenovo Brianza (Italia) y la española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.*, con domicilio social en la Vía Layetana 9 de Barcelona. En la documentación presentada, el procedimiento se describe y reivindica en una memoria de seis hojas, firmada en Madrid por los dos grupos y entregada en el Registro el 19/06/1953; la patente se concedió el 4/01/1954 y fue publicada el 16/02/1954.

⁶⁵² Un procedimiento, descrito sucintamente en la patente francesa 820.537, permitía obtener, con rendimientos no del todo satisfactorios, la 3-acetoxi-pregnenolona ó 3-acetoxi- δ -5-pregnen-20-ona, comúnmente llamada acetil-pregnenolona, que debía ser posteriormente desacetilada para obtener pregnenolona (AHOEPM, patente 209.871).

carboxílico, la cual se disuelve en un éter poco volátil (anisol) y se trata con un reactivo magnesiano preparado en solución en un éter de bajo punto de ebullición (éter etílico), a partir de un halogenuro de metilo. Posteriormente se elimina el éter, de bajo punto de ebullición, y se calienta la mezcla resultante a unos 100º C durante el tiempo necesario para que la amida sea completamente transformada. Finalmente se descompone el complejo magnesiano intermedio y se elimina el disolvente utilizado, para obtener directamente pregnenolona.

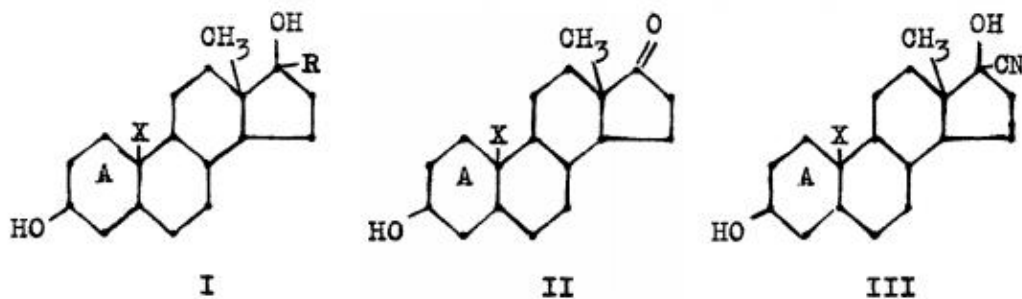
000

Una nueva colaboración de *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. (DROVYSA)* con los italianos Alberto Ercoli y Romeo Justoni, les llevó a solicitar una patente para proteger “Un procedimiento para la preparación de 3:17-dioles de la serie del ciclopentanopolihidrofenantreno”, de invención propia⁶⁵³. Entre los productos de especial interés dentro de los 3:17-dioles de la serie del ciclo-pentano-polihidro-fenantreno (fórmula I), encontramos: androstendiol, estradiol, androstandiol, metilandrostendiol, etinilandrostendiol, etinilestradiol, etc.

Para la obtención de este tipo de productos, los autores parten de esteroides extraídos de líquidos orgánicos, glándulas u otros tejidos animales. En general, con los métodos tradicionales, se obtienen mezclas de varias sustancias; en estas mezclas, apenas hay dioles del tipo I, que son los buscados, contienen sin embargo más cantidad de 3-hidroxi-17-cetona-ciclopentano-polihidro-fenantrenos del tipo II, como androsterona, estrona y dehidroepiandrosterona, que habría que transformar en los dioles del tipo I. Son métodos que además precisan de una rigurosa purificación.

Los solicitantes proponen un nuevo procedimiento según el cual la mezcla bruta de los productos esteroides que contienen hidroxiketonas del tipo II muy impuros, por ejemplo estrona bruta obtenida de la orina de yeguas gestantes, de difícil purificación, pueden ser fácilmente transformados en los correspondientes 3:17-dioles (I) a través del aislamiento de un solo producto intermedio, la cianhidrina (III), sin la necesidad de regenerar la hidroxiketona en estado libre (II).

⁶⁵³ AHOEPM, patente de invención 209.982, solicitada conjuntamente por la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. (DROVYSA)*, ubicada en la Vía Layetana 9 de Barcelona y por los italianos Alberto Ercoli y Romeo Justoni, ambos domiciliados en Milán, en la Vía Circo 12 el primero y en *viale Regina Giovanna* 39 el segundo. Descrito el procedimiento en una memoria de diez y nueve páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara; se entrega, junto con la solicitud y documentación requerida, el 16/06/1953, la patente se concede el 23/01/1954 y se publica el 1/03/1954.

FORMULAS ESQUEMATICAS

Ia : R = Hidrógeno.

Ib : R = Radical alquílico saturado. oleo A puede ser también

Ic : R = Radical no saturado.

En las fórmulas el nú-

no saturado o aromático;

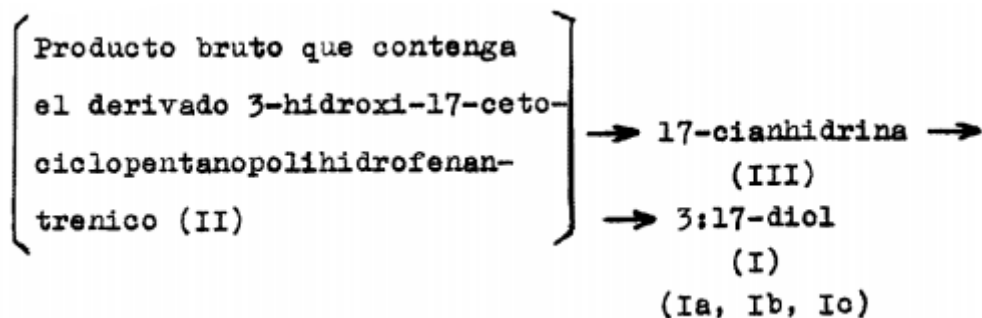
en este último caso X

está ausente, mientras

en los otros casos $X=CH_3$

Según este procedimiento, los esteroides brutos de partida, 3-hidroxi-17-cetonas de la serie del ciclo-pentano-polihidro-fenantreno, son tratados con acetón-cianhidrina, reportando los cianhidrin derivados de las 3-hidroxi-17-cetonas. Estos derivados se tratan con un compuesto órgano-metálico o, simultáneamente, con un metal alcalino y un alcohol para obtener el deseado indol.

Estas cianhidrinas son transformadas directamente en los 3:17-dioles (I), saltándose con ello el aislamiento de las 3-hidroxi-17-cetonas (II). Este método aporta la ventaja de su sencillez, ya que solo requiere los siguientes pasos de transformación:



Cada cianhidrina del tipo III puede ser transformada, directamente, en los diferentes dioles (Ia, Ib, Ic) como productos finales, mediante reacción con un compuesto órgano-metálico derivado del magnesio y de los metales alcalinos, como los derivados sodados y los compuestos de Grignard, o bien por la acción simultanea de un metal alcalino y un alcohol.

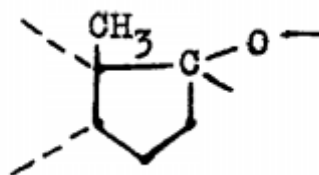
Es posible obtener diversos 3:17-dioles (I) a partir de la cianhidrina (III); eligiendo bien los reactivos, los autores señalan la posibilidad de introducir los siguientes radicales R en el carbono 17:

R: un átomo de hidrógeno (caso Ia)

R: un radical alquílico saturado (caso Ib), por ejemplo R: CH₃

R: un radical alquílico no saturado (caso Ic), por ejemplo R: C=CH

Si lo que se pretende es obtener 3:17-dioles del tipo Ib (la cadena lateral es un radical alquílico saturado), proponen hacer reaccionar reactivos de Grignard órgano-magnesianos con las cianhidrinas (III); el reactivo de Grignard actúa sobre la cianhidrina separando HCN y adicionándose él mismo sobre la posición 17:



El diol del tipo Ib que se intenta conseguir, se obtiene por tratamiento de la masa de reacción con hielo y ácido sulfúrico diluido, como se suele hacer después de los tratamientos con los reactivos de Grignard.

Para obtener dioles del tipo Ic (con cadena lateral no saturada), hacen reaccionar, sobre la cianhidrina (III), los derivados organometálicos correspondientes a los hidrocarburos no saturados (por ejemplo $RC\equiv CK$, $RC\equiv CMgBr$) de la misma forma que en el caso anterior de los derivados saturados, quedando ligada al carbono 17 la correspondiente cadena no saturada (por ejemplo $C\equiv CH$ cuando se utiliza $HC\equiv CK$).

Para obtener dioles del tipo Ia, la transformación de la cianhidrina (III) en el diol se consigue con la acción simultánea de un metal alcalino y un alcohol primario o secundario con 3 ó 4 átomos de carbono sobre la cianhidrina (III); así se forman alcóxidos alcalinos, con liberación de hidrógeno, con la consiguiente eliminación de HCN de la cianhidrina y adición de hidrógeno; finalmente se sustituye hidrógeno por un grupo CN, dando origen al requerido diol del tipo Ia⁶⁵⁴.

Estos radicales alquílicos de los compuestos halógeno-magnesianos se descomponen durante la reacción con las cianhidrinas, debido al impedimento estérico entre la ramificación del radical alquílico y el esqueleto del ciclo-pentano-polihidrofenantánico, dando lugar a los correspondientes hidrocarburos no saturados (propileno, butileno e isobutileno) y cediendo solamente hidrógeno al grupo intermedio, con desprendimiento de HCN y formación de los correspondientes dioles del tipo Ia, sin cadena lateral en posición 17.

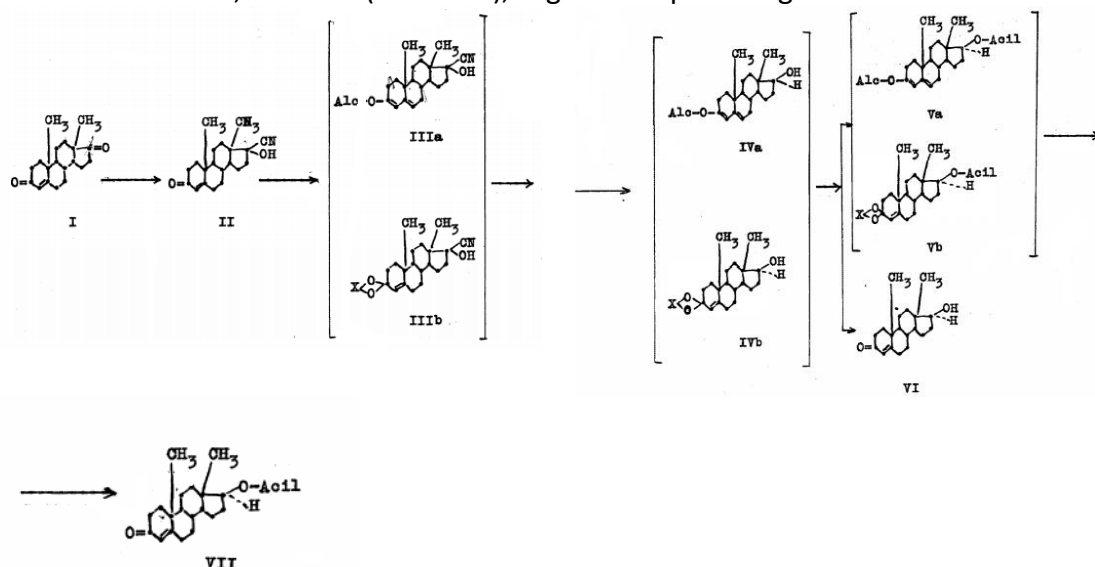
000

Por estas mismas fechas, los responsables de la empresa *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* presentaron, junto con Alberto Ercoli, otra solicitud de patente sobre un

⁶⁵⁴ Estos 3:17-dioles tipo Ia también se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos organometálicos con las cianhidrinas (III), en cuyo caso se precisa utilizar derivados halógeno-magnesianos, preparados a partir de haluros alquílicos de cadena ramificada, preferentemente bromuro de isopropil-magnesio o yoduro de isopropil-magnesio, también bromuro de isobutil-magnesio, bromuro de butil-magnesio terciario, u otros similares.

“Procedimiento para la preparación de testosterona y de sus ésteres”⁶⁵⁵. Los métodos para obtener testosterona a partir de delta-4-androsten-3,17-diona ya eran conocidos, pero en ellos la formación de productos secundarios disminuía notablemente el rendimiento y exigían operaciones suplementarias para obtener un producto útil.

Con objeto de eliminar estos inconvenientes, los autores presentan esta solicitud de la patente, para proteger un método mediante el cual mantienen obtener testosterona (fórmula VI), y en sucesivos pasos sus ésteres (fórmula VII), a partir de delta-4-androsten-3,17-diona (fórmula I), según el esquema siguiente:



Mediante una reacción selectiva, el grupo cetónico en posición 17 de la dicetona inicial se transforma en un grupo protegido, incapaz de enolizarse o acetilarse y, por tanto, incapaz de reaccionar con el ortoformiato de etilo u otro de los reactivos análogos.

La delta-4-androsten-3,17-diona (fórmula I) es tratada con acetón-cianhidrina, como dador de ácido cianhídrico, para obtener la 17-mono-cianhidrina del delta 4-androsten-3,17-diona (fórmula II) (en realidad una mezcla de los dos epímeros: delta-4-androsten-17-beta-cian-17-alfa-ol-3-ona y delta-4-androsten-17-alfa-cian-17-beta-ol-3-ona). Este producto, al que denominan androstendion-17-mono-cianhidrina, es tratado con ortoformiato de etilo⁶⁵⁶ en solución bencénica y en presencia de ácido clorhídrico alcohólico, para obtener el éter 3-etil-enólico de la androstendion-17-cianhidrina ó 3-

⁶⁵⁵ AHOEPM, patente de invención 210.045, solicitada a favor de la razón social española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* y del italiano Alberto Ercoli, domiciliados en Barcelona. La invención se describe y reivindica en una memoria de diecisiete páginas, escritas a máquina, acompañadas de una lámina de fórmulas. La solicitud se entregó, en Madrid, el 27/06/1953, la patente se concedió el 5/01/1954 y se publicó el 16/02/1954. Los solicitantes hacen constar que se acogen a los derechos de prioridad de la solicitud de patente italiana 12.897, depositada el 7/08/1952.

⁶⁵⁶ El ortoformiato de etilo es un éster ortofórmico que se utiliza para proteger el grupo carbonílico de la delta-4-androsten-17-cian-17-ol-3-ona. Para el mismo fin también puede utilizarse un alcohol aromático, como el alcohol bencílico, o un alcohol polivalente, como el etilenglicol, transformando en estos casos el compuesto carbonílico en un acetal cíclico; esta sustitución es indicada por los autores de la patente.

etoxi-delta-3,5-androstendion-17-cian-17-ol, mezcla de los dos epímeros (fórmulas IIIa y IIIb).

A este producto, obtenido en estado bruto, se le somete a evaporación del líquido de reacción, se le añade una pequeña cantidad de piridina y se trata, en caliente, con la acción combinada de un metal alcalino (como el sodio) y un alcohol alifático de bajo peso molecular (como el alcohol propílico) que, conjuntamente, actúan eliminando el ácido cianhídrico (el grupo CN en posición 17) de la molécula del 3-etil-enol-éter de la androstendion-17-cianhidrina, obteniendo en solución un derivado de la testosterona en el que el grupo carbonílico está aún protegido y proporcionan un grupo oxhidrílico en posición 17. Por hidrólisis suave, con acidificación directa en caliente con ácido clorhídrico del líquido de reacción diluido con agua y posterior enfriamiento lento, se obtienen cristales de testosterona (fórmula VI) notablemente pura y, según los autores, con un rendimiento superior al 90%.

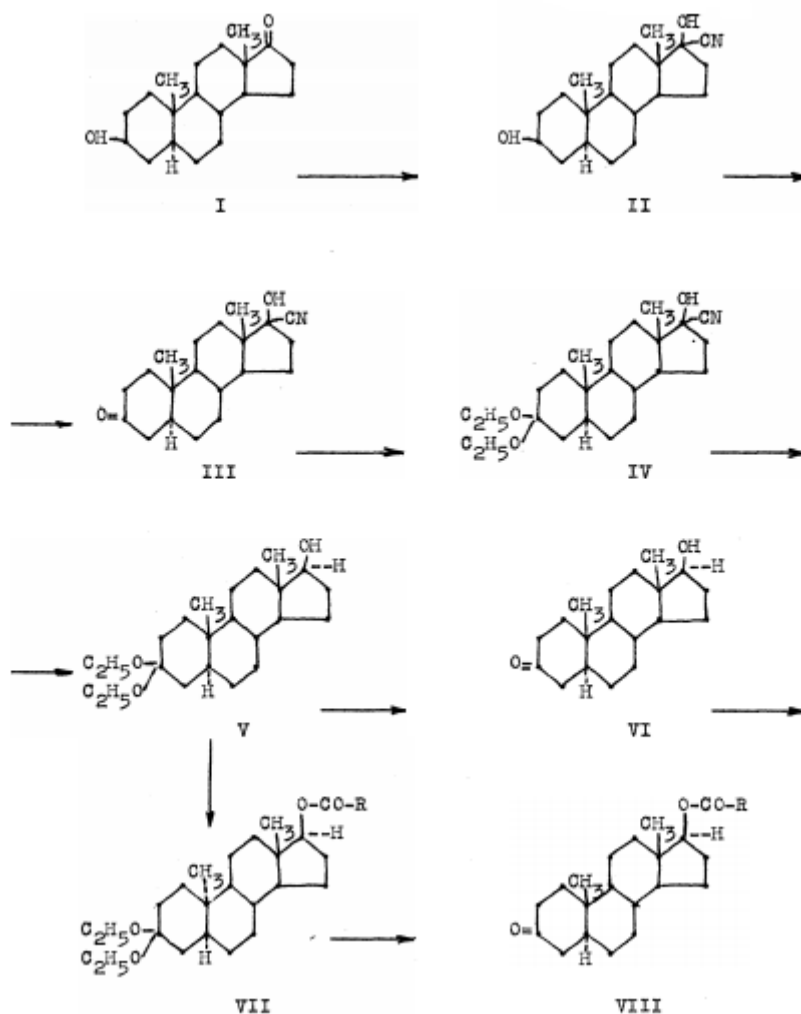
El procedimiento también permite la obtención, al parecer con buen rendimiento, de ésteres de la testosterona. El tratamiento del éter 3-etil-enólico de la androstendion-17-mono-cianhidrina con sodio (en general con metales alcalinos), proporciona el éter 3-etil-enólico de la testosterona (fórmula IV) en solución alcohólica, la cual se diluye sin acidificar, se filtra, se lava con agua, se seca al vacío y, finalmente, se acila en el hidroxilo, en presencia de piridina, con anhídrido acético, propiónico, beta-ciclopentil-propiónico, valerianico o, en general, cualquier agente acilante, para dar respectivamente el acetato, propionato, beta-ciclo-pentil-propionato, valerianato u otro éster del 3-etil-enol-éter de la testosterona. De estos compuestos se obtienen, por cuidadosa hidrólisis, en presencia de acetona y de un indicio de ácido, los ésteres deseados de la testosterona (fórmula VII).

000

En mayo de 1954, los mismos autores decidieron solicitar una ampliación de la patente anterior por medio de un certificado de adición del procedimiento por unas “Mejoras en el objeto de la patente principal nº 210.045 de título: Procedimiento para la preparación de testosterona y de sus ésteres”⁶⁵⁷.

Según la patente principal, uno de los productos intermedios para la preparación de testosterona y de sus ésteres es la delta-4-androsten-17-cian-17-ol-3-ona, producto que, una vez protegido su grupo carbonílico (por formación de un derivado de tipo éter enólico o acetálico), es sometido a un tratamiento con un alcohol alifático y un metal alcalino, para rendir un éter enólico o un acetal de la testosterona, del que después se podrá obtener la testosterona o bien, por reacciones sucesivas, sus ésteres. En su ampliación de patente, los solicitantes plantean otro procedimiento, del mismo tipo, con el que es posible obtener testosterona (androstan-17-beta-ol-3-ona) (VI) dihidrogenada en posición 4-5, conocida comúnmente como 4-dihidro-testosterona, siguiendo el esquema siguiente:

⁶⁵⁷ AHOEPM, certificado de adición 215.531, solicitado conjuntamente por la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* y el italiano Alberto Ercoli, domiciliados en Barcelona. La documentación se presentó, junto con la solicitud, el 24/05/1954, la fecha de concesión fue el 28/06/1954 y la de su publicación el 1/10/1954. La descripción de las mejoras en el procedimiento se redactó en una memoria de nueve páginas, escritas a máquina, acompañadas de una lámina de fórmulas.



En este caso, el producto intermediario es el androstan-17-cian-17-ol-3-ona (III).

El objeto de esta patente es, justamente, la preparación de este producto intermediario, el androstan-17-cian-17-ol-3-ona (III) y su posterior transformación en dihidrotestosterona (VI), o en sus ésteres (VIII).

A partir de la androstan-3-beta-ol-17-ona (I), obtenida de los productos brutos iniciales, se puede obtener la cianhidrina del androstan-3-beta-ol-17-ona (II)⁶⁵⁸, o la mezcla de sus dos epímeros. También se puede conseguir, directamente de la mezcla de los productos brutos, desacetilados, por separación de los mismos tras el proceso de oxidación de la acetil-dihidro-colesterina con anhídrido crómico, la 17-mono-cianhidrina del androstan-3,17-diona (o androstan-17-cian-17-ol-3-ona) (III) y la mezcla de los dos 17-epímeros.

Este producto intermedio (III), por tratamiento con ortoformiato de etilo⁶⁵⁹, en presencia de catalizadores de naturaleza ácida, es transformado en 3-dietil-acetal de la

⁶⁵⁸ De la misma forma que emplean la cianhidrina de la androstan-3-beta-ol-17-ona, señalan la utilización de la cianhidrina de la androstan-3-alfa-ol-17-ona, ambas conducen al mismo intermediario (III) por oxidación crómica.

⁶⁵⁹ En lugar del ortoformiato etílico, los autores proponen, también, el uso como agentes acetilantes de otros compuestos, tal los ésteres del ácido ortofórmico, alcoholes (como por ejemplo el alcohol bencílico) o glicoles (como el etilen-glicol), siempre en presencia de catalizadores ácidos.

17-mono-cianhidrina de la androstan-3,17-diona (IV), producto que, a su vez, por tratamiento con sodio y alcohol propílico⁶⁶⁰, se transforma en 3-dietil-acetal de la 4-dihidro-testosterona (V) que queda en solución propil-alcohólica. Si a esta solución, con el intermediario (V), se la trata con CIH diluido, en caliente, proporciona directamente 4-dihidro-testosterona (VI).

El intermediario (V), puede aislarse por simple dilución de la solución en alcohol propílico; por acilación del grupo OH en posición 17, se forman ésteres intermedios del 3-dietil-acetal de la 4-dihidro-testosterona (VII) y, posteriormente, por hidrólisis suave del grupo acetálico en posición 3, se obtienen los ésteres de la 4-dihidro-testosterona (VIII).

000

Nuevamente de la colaboración entre la empresa *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* y los investigadores italianos Alberto Ercoli y Romeo Justoni, surge un nuevo "Procedimiento para la preparación de derivados acílicos de compuestos esteroideos oxhidrilados"⁶⁶¹. Los autores comienzan la memoria descriptiva con la definición de lo que se entiende por compuestos esteroideos, afirmando que estos comprenderían todos aquellos productos naturales o artificiales con núcleo del ciclo-pentano-polihidro-fenantreno⁶⁶². La acilación de los grupos oxhidrílicos de compuestos de este tipo, presenta un interés industrial, por ser útiles para:

- Obtener productos intermedios para la elaboración de otros compuestos fisiológicamente activos.
- La acilación, seguida de la hidrólisis del derivado acílico, permite obtener la sustancia esteroidea originaria en estado de pureza.
- En ocasiones, los derivados acílicos obtenidos presentan interés al estar dotados de actividad fisiológica en sí mismos, incluso a veces superior a la del compuesto oxhidrílico inicial.
- Incluso la acilación puede servir como un medio de estabilización de ciertos compuestos esteroídicos particularmente inestables.

La reacción de acilación de los grupos oxhidrílicos de los compuestos esteroídicos se consigue, en general, por el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos, sus anhídridos o sus cloruros, o mezclas de los mismos, en presencia o no de catalizadores.

Hasta el momento de presentar el procedimiento objeto de esta patente, se venían utilizando como catalizadores ciertos ácidos orgánicos, como el ácido perclórico

⁶⁶⁰ En lugar de sodio y alcohol propílico, los autores señalan que se pueden utilizar otros metales alcalinos y otros alcoholes alifáticos, como el etílico, isopropílico, butílico, amílico y sus isómeros.

⁶⁶¹ AHOEPM, patente de invención 210.155, solicitado conjuntamente a favor de la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* ubicada en Barcelona y de los investigadores italianos Alberto Ercoli y Romeo Justoni, ambos residentes en Milán (Italia). Se solicitó la patente el 4/07/1953, concediéndose el 21/09/1953 y publicándose el 1/11/1953. La descripción del procedimiento se redactó en una memoria de once hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara. Los solicitantes hacen constar que esta patente de invención se acoge a los derechos de prioridad de la solicitud de patente italiana 13.184, depositada el 4/09/1952.

⁶⁶² Los autores remiten a STRAIN, W.H. "The steroids" En: Henry Gilman (ed.) *Organic Chemistry: An Advanced Treatise* [2ª ed.], 2: 1341-1531. New York: J. Wiley & Sons Inc., 1947.

anhidro⁶⁶³ y, fundamentalmente, la piridina, que permite su empleo como catalizador y a la vez como solvente.

Sin embargo, los peticionarios presentan un nuevo procedimiento para la obtención de derivados acílicos de alcoholes esteroideos, caracterizado por poner a reaccionar, en frío, un compuesto esteroide oxhidrilado con, por lo menos, un agente acilante, utilizando cloruro estánnico como catalizador. El cloruro estánnico puede ser empleado en estado líquido anhidro (SnCl_4) o en estado cristalizado, con un número variable de moléculas de agua de cristalización ($\text{SnCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{SnCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), bastan pequeñas cantidades del mismo para catalizar la reacción, aún en frío; además, los autores señalan que el cloruro estánnico se halla fácilmente en el comercio y a bajo precio. Como agente acilante se puede utilizar un ácido orgánico en presencia de cloruro estánnico anhidro, un cloruro de un ácido orgánico en presencia de cloruro estánnico anhidro o cristalizado con agua de cristalización, o un anhídrido de un ácido orgánico, también en presencia de cloruro estánnico anhidro o cristalizado con agua de cristalización.

Según este procedimiento, las reacciones de acilación se desarrollan por medio de un proceso sencillo, en el que al esteroide oxhidrilado, en suspensión o en solución en un solvente inerte, como el tetracloruro de carbono o el ácido orgánico correspondiente al derivado acilado deseado, o el anhídrido o el cloruro del mismo ácido, o incluso una mezcla de estos agentes acilantes, se le añade una solución de cloruro estánnico; se produce una reacción exotérmica que debe irse enfriando con hielo para obtener una masa de reacción que se va diluyendo en agua con el fin de hidrolizar el agente acilante, obteniéndose un derivado acílico que puede filtrarse directamente de la masa de reacción y que, en el caso de que se haya usado un solvente no miscible con agua, ha de extraerse y obtener el derivado acílico por evaporación del solvente de la fase no acuosa separada⁶⁶⁴.

000

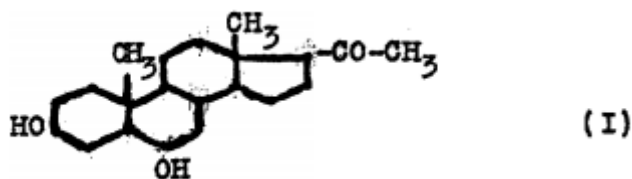
Una nueva solicitud de patente a favor de la empresa *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.*, esta vez en colaboración con el italiano Romeo Justoni, es presentada durante el mes de mayo de 1954, se trata de “Un procedimiento para la preparación de progesterona”⁶⁶⁵.

⁶⁶³ Según describen WHITMAN, Bradley; SCHWENK, Erwin. “Catalytic Acetylation of Steroid Compounds”. *Journal of the Americal Chemical Society*, 68 (9): 1865-1866. Madison, 1946.

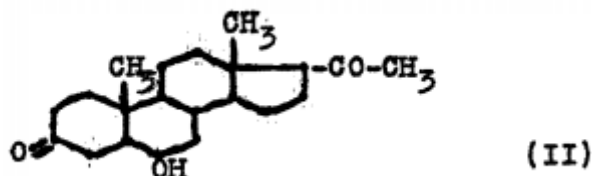
⁶⁶⁴ Para ilustrar el procedimiento, los autores presentan once ejemplos en los que, a partir de colesterolina, obtienen acetil-colesterolina; a partir de colesterolina, obtienen formil-colesterolina; a partir de desoxicolato de metilo, obtienen diacetil-desoxicolato de metilo; a partir de ácido desoxicólico, obtienen diformil-desoxicólico; a partir de dehidroepiandrosterona obtienen acetil-dehidroepiandrosterona; a partir de testosterona, obtienen acetil-testosterona; a partir de testosterona obtienen propionato de testosterona; a partir de testosterona, obtienen n-valerianato de testosterona; a partir de testosterona, obtienen ciclopentil-beta-propionato de testosterona; a partir de androstendiol obtienen diacetil-androstendiol; y, a partir de androstendiol, obtienen dipropionato de androstendiol.

⁶⁶⁵ AHOEPM, patente de invención 215.655, solicitada a favor de la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* (DROVISA), ubicada en Barcelona, conjuntamente con Romeo Justoni, de nacionalidad italiana y residente en Milán (Italia). El 25/05/1954 se presentó la solicitud, junto con una memoria descriptiva de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, la patente fue concedida el 22/10/1954 y se publicó el 1/12/1954. Los peticionarios hacen constar que las

En resumen, el procedimiento consiste en la oxidación selectiva de un 3,6-dioxi-20-cetoderivado del pregnano o del alo-pregnano, de fórmula (I):



La oxidación se produce por tratamiento de un compuesto de este tipo (fórmula I) con una cetona⁶⁶⁶, capaz de actuar como receptora de hidrógeno, en presencia de Niquel-Raney y mediante calefacción prolongada, para obtener como producto intermedio un 6-oxi-3, 20-diceto-derivado (fórmula II):



El producto intermedio así obtenido, es transformamos en un éster del ácido p-toluolsulfónico, por tratamiento con p-toluensulfocloruro en piridina; el cual, por tratamiento posterior con agentes básicos⁶⁶⁷, a una temperatura de $150 \pm 40^\circ \text{C}$, permite obtener progesterona⁶⁶⁸.

000

Durante el verano de 1954, otra vez la colaboración entre la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* y los científicos italianos Alberto Ercoli y Romeo Justoni, permitió la presentación conjunta de una solicitud de patente para introducir un "Procedimiento para la preparación de cianhidrinas de cetonas de la serie ciclopentanopolihidrofenantrenica"⁶⁶⁹. El procedimiento, desarrollado con éxito fuera de nuetsras fronteras, permite preparar cianhidrinas de cetonas de la serie ciclo-pentano-polihidro-fenantrénica y su descomposición subsiguiente, con recuperación de las cetonas de partida en estado puro.

reivindicaciones reclamadas se acogen a los derechos de prioridad de la solicitud de patente italiana 17.852, depositada el 26/05/1953.

⁶⁶⁶ Las cetonas capaces de funcionar como receptoras de hidrógeno son cetonas alifáticas, arilalifáticas, aromáticas, quinonas y/o otras cetonas cicloalifáticas, en particular la ciclohexanona.

⁶⁶⁷ Los agentes básicos utilizados son bases orgánicas, como la piridina y sus alquil-derivados, que contienen uno o más grupos metílicos y/o etílicos, la quinolina y sus derivados, y las N-alquil-anilinas.

⁶⁶⁸ Como variante del proceso, el material de partida puede ser el 3- α ,6- α -dioxi-pregnan-20-ona, 3- α -6- α -dioxi-alo-pregnan-20-ona y sus isómeros, que van a permitir obtener 3-ceto-6- α -oxi-pregnan-20-ona.

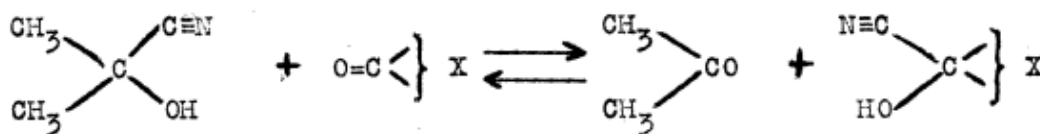
⁶⁶⁹ AHOEPM, patente de introducción 216.413, solicitado conjuntamente por la firma española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.*, ubicada en Barcelona y los italianos Alberto Ercoli y Romeo Justoni, ambos domiciliados en Milán (Italia). El procedimiento es descrito en una memoria de dieciocho hojas, escritas a máquina por una sola cara. La documentación requerida se entregó el 10/07/1954, la patente se concedió el 14/09/1954 y fue publicada el 16/10/1954.

Este método presenta interés, según sus autores, por dos razones: permite obtener productos intermedios importantes para la síntesis de sustancias fisiológicamente activas y hace posible el aislamiento, en forma de cianhidrinas, de las cetonas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas contenidas en mezclas de sustancias naturales o artificiales; el proceso es reversible, lo que permite obtener, de nuevo, las cetonas puras en estado libre, por escisión de las cianhidrinas.

Hasta el momento de presentar esta solicitud de patente, las cianhidrinas de este tipo se habían obtenido por el método de Kuwada-Miyasaka, mediante tratamiento de las cetonas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas con un exceso de cianuros metálicos o con ácido cianhídrico⁶⁷⁰.

El método propuesto utiliza, como producto liberador de ácido cianhídrico, la acetona-cianhidrina, menos tóxica -y por tanto menos peligrosa- que el ácido cianhídrico, de más fácil preparación, manejo y almacenamiento y que permite la transformación en cianhidrinas de las cetonas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas. Estas cianhidrinas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas formadas, pueden ceder, de nuevo, el ácido cianhídrico ligado a su molécula, cuando se las hace reaccionar con un exceso de acetona, regenerando las cetonas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas.

El equilibrio de estas transformaciones está representado por una reacción reversible, de acuerdo con el siguiente esquema:



De este modo, las cetonas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas, procedentes de líquidos fisiológicos o de tejidos animales o vegetales, o de preparados obtenidos químicamente por tratamiento con acetona-cianhidrina, se transforma en la cianhidrina correspondiente, proceso que posteriormente se puede revertir por medio de la escisión del grupo cianhidrina de las cetonas con acetona.

Este método sirve para separar, de un modo selectivo, las cetonas presentes en una mezcla de líquido o de tejido fisiológico; así, por ejemplo, los autores señalan que es posible obtener, separadamente, la dehidro-epiandrosterona y la pregnenolona, según las condiciones utilizadas, primero con la obtención de las cianhidrinas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas procedentes de las cetonas presentes en la mezcla por tratamiento con acetona-cianhidrina, seguido de la escisión del grupo cianhidrina de la molécula, por tratamiento con compuestos carbonílicos de bajo peso molecular, en particular la acetona, a fin de regenerar las cetonas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas puras.

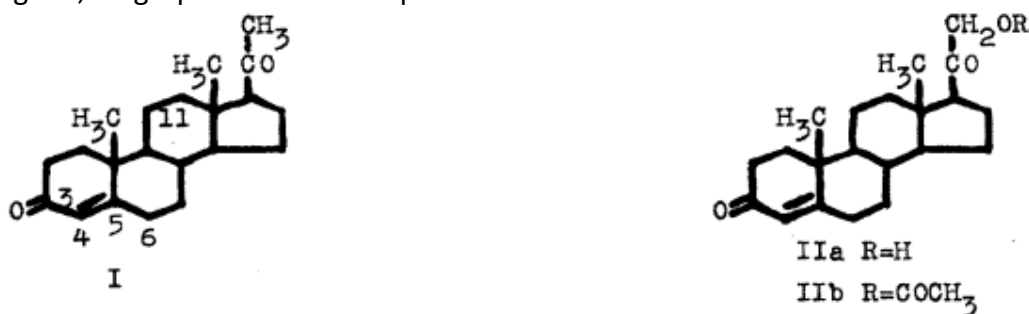
⁶⁷⁰ Los autores remiten a la patente suiza 190.152, aprobada el 9/01/1936, según la cual la dehidro-androsterona se transforma en cianhidrina por tratamiento con HCN anhidro.

El procedimiento tiene lugar en presencia de catalizadores, como el agua o sustancias alcalinas, y utilizando solventes neutros no cetónicos; se trabaja a temperatura superior a la del ambiente, sin sobrepasar los 100° C⁶⁷¹.

000

Otra vez junto con *Francisco Vismara S.P.A.* y Alberto Ercoli, la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* reivindicará la protección de una patente para asegurar los derechos de explotación sobre un “Procedimiento para la preparación de compuestos esteroidales que contengan un grupo cetólico en la cadena lateral”⁶⁷²; se trata de preparar cetoesteroides con un grupo ceto en la cadena lateral y, en particular, de 21-acetoxi-delta-4-pregnen-3,20-diona a partir de la progesterona.

La delta-4-pregnen-21-ol-3,20-diona (desoxicorticosterona) (fórmula IIa), se diferencia de la progesterona (fórmula I), en que posee, en lugar de un átomo de hidrógeno, un grupo oxhidrílico en posición 21:



Se puede transformar la progesterona en desoxicorticosterona por medio de una acetoxilación con tetraacetato de plomo⁶⁷³, pero es un método con muy bajo rendimiento, como máximo un 3%, debido a que en él se desarrollan reacciones secundarias no deseadas, proporcionando la 21-acetoxi-delta-4-pregnen-3-20-diona (acetato de desoxicorticosterona) (fórmula IIb)⁶⁷⁴, el rendimiento es tan bajo que el método solo presenta un valor académico.

Buscando mejorar el rendimiento, los solicitantes presentan un método que proporciona desoxi-corticosterona, y sus ésteres, a partir de la progesterona. En este

⁶⁷¹ Descrito el procedimiento general, los solicitantes ilustran la patente con siete ejemplos, en los que, a partir de muestras que contienen mezclas de cetonas, es posible separar cetonas ciclo-pentano-polihidro-fenantrénicas en forma pura; por ejemplo la dehidro-epiandrosterona, acetil-dehidro-epiandrosterona, delta-5-pregnen-3-beta-ol-20-ona, androsterona y eticolano-3-alfa-ol-17-ona (a partir de 17-cetosteroides contenidos en orina normal masculina), epiandrosterona, dihidro-testosterona, eticolano-3-17-diona, androstandiona y estrona (obtenida a partir de la orina de yegua grávida).

⁶⁷² AHOEPM, patente de introducción 228.514, solicitada a favor de la entidad española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.*, ubicada en Barcelona, en la Vía Layetana 9 y los italianos, *Francisco Vismara S.P.A.* y Alberto Ercoli, domiciliados en Casatenovo Brianza (Como), Italia. El procedimiento que se pretende introducir, para su explotación en España, se describe en una memoria de quince páginas más otras dos láminas de fórmulas. La solicitud de la patente se presentó en el Registro el 14/05/1956, la patente se concedió el 22/06/1956 y se publicó el 16/09/1956.

⁶⁷³ Los peticionarios presentan como referencias: EHRHART, Gustav; RUSCHIG, H.; AUMÜLLER, W. “Neue Synthesen in der Steroidreihe”. *Angewandte Chemie*, 52 (20): 363-366. Fráncfort del Meno, 1939.

⁶⁷⁴ Los autores remiten a REICHSTEIN, T.; MONTIGEL, C. “Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe (29 Mitteilung). Einwirkung von Bleitetra-acetat auf Allopregnanolon-acetat, Pregnenolon-acetat und Progesteron”. *Helvetica Chimica Acta*, 22 (1): 1212-1221. Basel, 1939.

procedimiento se somete a la progesterona a una serie de reacciones que afectan, en exclusiva, al grupo metil-cetónico, para lo cual debe protegerse, de un modo reversible, el grupo cetónico en posición 3, para que no influya en las reacciones posteriores.

En el proceso de conversión de la progesterona en desoxi-corticosterona, se pasa por fases en las que se obtienen productos intermedios, tales como la pregn-4-en-20-cian-20-ol-3-ona, en los pasos sucesivos, el grupo carbonílico de este producto intermedio, en posición 3, ha de protegerse en forma de acetal cíclico; el siguiente producto obtenido, tras la protección del grupo carbonílico en posición 3, se somete a condensación con éster oxálico, previa eliminación de ácido cianhídrico, proporcionando el 21-oxalil derivado, el cual es sometido a sucesivos tratamientos de yoduración y aciloxilación, dando origen al 3-cicloacetal de la desoxi-corticosterona en forma esterificada; posteriormente, por hidrólisis ácida, se puede restablecer el grupo carbonílico en posición 3, y obtenerse la desoxicorticosterona o sus ésteres.

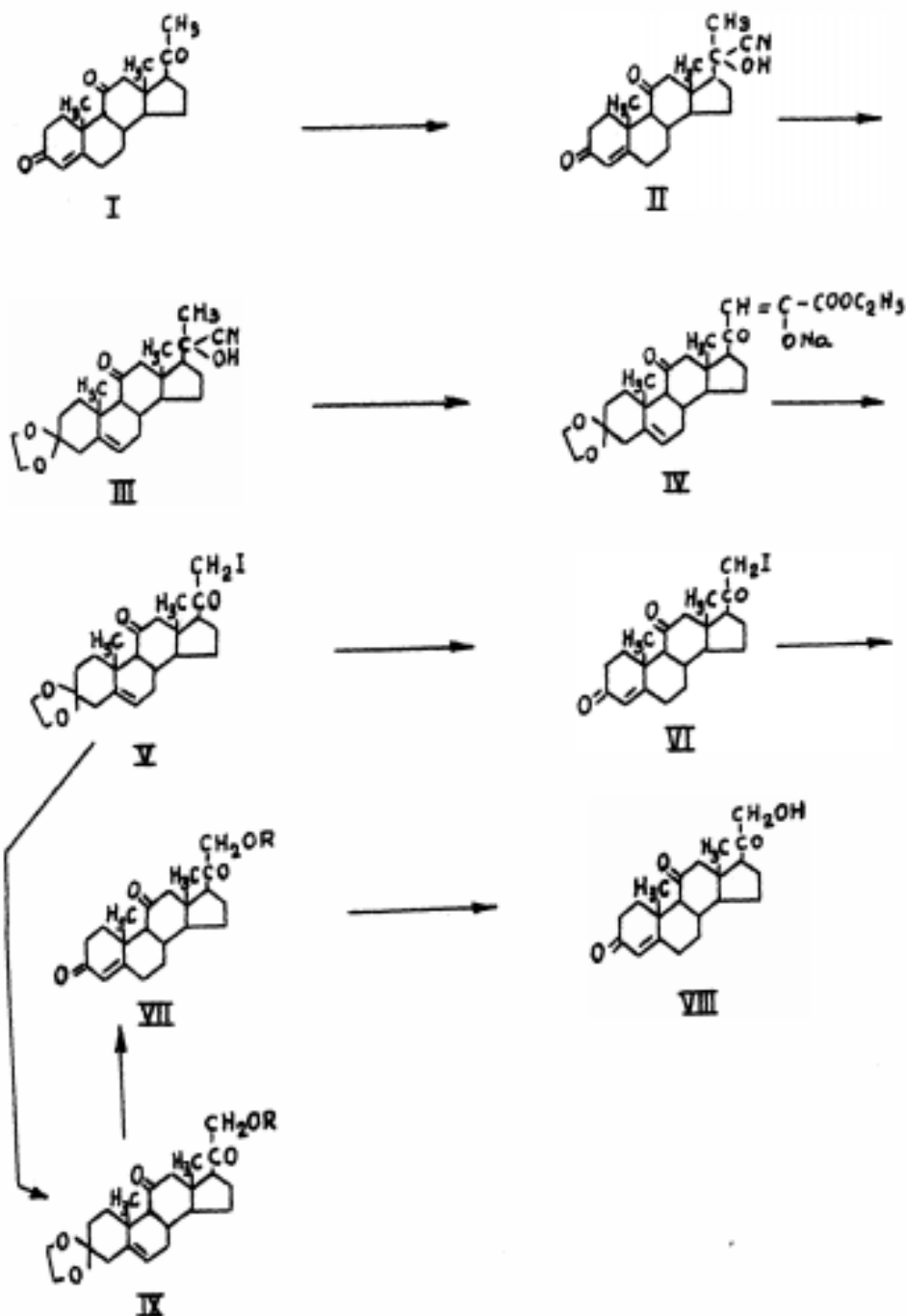
000

Un mes más tarde, los mismos autores solicitaron otra patente, esta vez para proteger un método descrito con el mismo título que el anterior, como un “Procedimiento para la preparación de compuestos esteroidales que contengan un grupo cetólico en la cadena lateral”⁶⁷⁵, pero esta vez de invención propia.

En realidad esta invención constituye un complemento de la precedente y tiene por objeto la preparación del producto intermedio pregn-4-en-20-cian-20-ol-3-ona para su ulterior transformación en 11-dehidro-corticosterona y en sus ésteres. El procedimiento transcurre según una sucesión de reacciones, en esencia idénticas a las que se desarrollan en la petición de patente previa, diferenciándose en que tanto el material de partida, como los productos intermedios y el producto final, presentan un nuevo átomo de oxígeno en posición 11, en forma de función cetónica.

El conjunto de reacciones del procedimiento objeto de la invención se representa en el siguiente esquema:

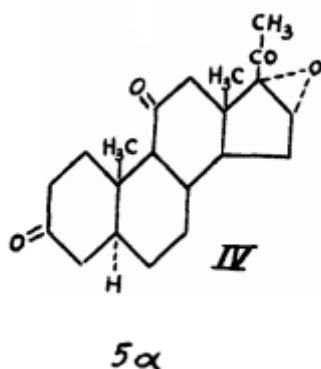
⁶⁷⁵ AHOEPM, patente de invención 229.413, solicitada por los mismos autores que en la patente precedente, la entidad española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.*, ubicada en Barcelona, Vía Layetana 9 y los italianos, *Francisco Vismara S.P.A.* y Alberto Ercoli, domiciliados en Casatenovo Brianza (Como), Italia. La solicitud se presentó el 22/06/1956, la patente se concedió el 31/07/1956 y se publicó el 1/11/1956. El método se describe y reivindica en una memoria de diecinueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas por otra hoja más de fórmulas.



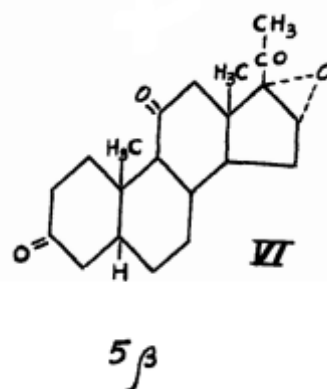
(I): 11-ceto-progesterona; (II): pregn-4-en-20-cian-20-ol-3,11-diona; (III): 3-etilendioxi-pregn-5-en-20-cian-20-ol-11-ona; (IV): éster etílico de la 3-ethylendioxi-21-oxalil-pregn-5-en-11,20-diona en forma de enolato sódico; (V): 3-etilendioxi-21-yodo-pregn-5-en-11,20-diona; (VI): 21-yodo-pregn-4-en-3,11,20-triona; (VII): Si R = COCH₃: 21-acetato de 11-dehidro-corticosterona; si R = COC(CH₃)₃: 21-trimetilacetato de 11-dehidro-corticosterona; y si R = COCH(C₂H₅)C₆H₅: 21-fenil-etil-acetato de 11-dehidro-corticosterona; (VIII): 11-dehidro-corticosterona; (IX): 3-etilendioxi-21-aciloxi-pregn-5-en-11,20-diona, donde R es un radical de un ácido alifático o arilalifático, de la cual, restableciendo por hidrólisis ácida el grupo cetónico en posición 3, se obtiene un éster alifático o arilalifático de la 11-dehidro-corticosterona.

000

De nuevo Francisco Vismara y Alberto Ercoli colaboran con la empresa *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.*, para solicitar una nueva patente destinada a proteger un nuevo “Procedimiento para la preparación de 16-alfa,17-alfa-oxido-5-alfa y 5-beta-pregnano-3,11,20-triona”⁶⁷⁶. El procedimiento permite convertir la 16-alfa,17-alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona (16-alfa,17-alfa-oxido-progesterona) en los dos isómeros posibles en posición 5, que se corresponden con: 16-alfa,17-alfa-epoxi-pregnano-3,11,20-trionas. El método permite obtener 16-alfa,17-alfa-oxido-5-alfa-pregnano-3,11,20-triona, de fórmula:



y su correspondiente isómero 5-beta, de fórmula:



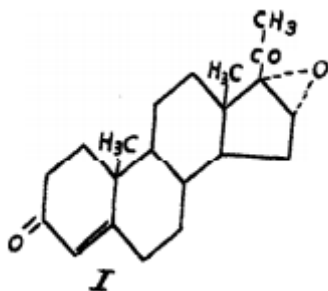
Ambos isómeros no presentan, a diferencia del producto de partida, un doble enlace en posición 4-5 y contienen un nuevo átomo de oxígeno en posición 11, en forma de función cetónica. Los dos son nuevos 16-alfa,17-alfa-epóxidos y presentan interés como precursores para la síntesis de compuestos esteroidales de interés fisiológico.

La obtención de 16-alfa,17-alfa-oxido-5-alfa y 5-beta-pregnano-3,11,20-triona a partir de la 16-alfa,17-alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona (16-alfa,17-alfa-oxido-progesterona), se realiza pasando por 11-alfa-oxi-16-alfa,17-alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-

⁶⁷⁶ AHOEPM, patente de invención 229.817 solicitada a favor de *Francisco Vismara S.P.A.* y *Alberto Ercoli*, ambos italianos y domiciliados en Casatenovo Brianza en Como (Italia), junto con la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* (DROVYSA), ubicada en la Vía Layetana 9, en Barcelona (España). La patente se solicitó el 13/07/1956, adjuntando, junto a la documentación requerida, una memoria descriptiva del procedimiento, escrita a máquina, en diecesies hojas, más otras dos láminas con fórmulas. La patente fue concedida el 1/03/1957 y se publicó el 16/04/1957. Los solicitantes declaran que la invención presentada en España goza de prioridad italiana, bajo patente 35.422, otorgada el 4/02/1956.

diona, que se obtiene como producto intermedio, sometiendo al material de partida a una oxidación microbiológica.

El producto de partida, 16-alfa,17-alfa-oxido-progesterona (fórmula I), es sometido a la acción oxidante de una cepa seleccionada de una variante de *Rhizopus nigricans*, obtenida al tratar a una cepa nativa del moho a radiaciones ultravioletas, de modo que presente una acción netamente específica y selectiva para la posición 11, que permite evitar la formación de productos secundarios fruto de oxidaciones posteriores. Esta oxidación microbiológica se realiza en condiciones aerobias y con agitación



Posteriormente, el producto intermedio, 11-alfa-oxi-16-alfa,17-alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona es oxidado con sales de cromo hexavalentes a 16-alfa,17-alfa-oxido-pregn-4-en-3,11,20-triona, que a continuación, por hidrogenación del doble enlace, origina 16-alfa,17-alfa-oxido-5-alfa-pregnan-3,11,20-triona⁶⁷⁷.

000

En octubre de 1956, los mismos solicitantes, la entidad *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* junto a Francesco Vismara y Alberto Ercoli, solicitaron una nueva patente para proteger un “Procedimiento para preparar soluciones inyectables de hormonas esteroides a elevadas concentraciones”⁶⁷⁸.

La preparación de soluciones inyectables de hormonas esteroídicas con fines terapéuticos, en la década de 1950, requería de concentraciones de hormona bastante elevadas y, en su elaboración, tanto las hormonas esteroides como sus ésteres, son prácticamente insolubles en agua y poco solubles en los aceites vegetales habitualmente usados como vehículos en la terapia parenteral, tales como el aceite de oliva, aceite de sésamo y el aceite de cacahuete entre otros; tampoco son solubles en los glicoles etilénico y propilénico y los intentos de utilizar oleato de etilo (que en algún caso presenta un poder solvente superior al de los aceites naturales), tampoco había resuelto el problema. Por ello, las hormonas corticoadrenales, y en particular la

⁶⁷⁷ Los autores señalan que el mismo procedimiento puede realizarse si primero se hidrogena el doble enlace del producto intermedio, 11-alfa-oxi-16-alfa,17-alfa-oxido-pregn-4-en-3,20-diona, que proporciona 11-alfa-oxi-16-alfa,17-alfa-oxido-5-beta-pregnan-3,20-diona, la cual se oxida con sales de cromo hexavalente para obtener la 16-alfa,17-alfa-oxido-5-beta-pregnan-3,11,20-triona.

⁶⁷⁸ AHOEPM, patente de invención 231.470, solicitada conjuntamente por Francesco Vismara y Alberto Ercoli, ambos domiciliados en Casatenovo Brianza en Como (Italia) y la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* que, en octubre de 1956, aparece domiciliada en la calle Escocia 45, en Barcelona (España). El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de doce hojas, escritas a máquina, firmadas en Madrid y presentada en el Registro el 20/10/1956; la patente se concedió el 12/03/1957 y se publicó el 1/05/1957.

cortisona y la hidrocortisona, a dosis terapéuticas se administraban por vía intramuscular, en forma de suspensiones acuosas en solución isotónica de cloruro sódico.

Buscando una solución al problema de la solubilidad de las hormonas esteroídicas, los solicitantes proponen el empleo de ricinoleato de etilo, un producto que presenta un elevado poder disolvente, tanto para las hormonas esteroideas como para sus ésteres, mostrando a la vez cualidades adecuadas para poder ser inyectado por vía intramuscular y por vía subcutánea; según los autores, es lo suficientemente fluido, su absorción por los tejidos es rápida, no daba lugar a reacciones locales de importancia y nunca mayores que las observadas con los vehículos oleosos habituales y tampoco producía reacciones de carácter general.

En los ensayos realizados, los autores declaran haber comprobado que, en el ricinoleato de etilo, se pueden disolver las hormonas corticosuprarrenales, como cortisona, cortisol y corticosterona, tanto en estado libre como esterificadas, y también los delta-1-dehidro-derivados y 9-halógeno-derivados, sustancias por otro lado prácticamente insolubles en los vehículos utilizados habitualmente para preparar inyectables.

El ricinoleato de etilo permite disolver, además de las hormonas libres o esterificadas solas, también sus mezclas en distintas proporciones, varios ésteres de una misma hormona o varios ésteres de hormonas diferentes, consiguiendo soluciones con una elevada concentración de hormonas. Los autores proponen como una alternativa válida al ricinoleato de etilo puro, la utilización del producto que resulta de la esterificación con alcohol etílico de los ácidos grasos totales obtenidos por saponificación del aceite de ricino, ya que este producto presenta un poder disolvente y una tolerancia local similares a las del ricinoleato de etilo⁶⁷⁹.

Una vez disueltas las hormonas, en su formulación se les puede añadir antioxidantes, como galato de propilo, ácido nordihidro-guayarético, ácido tiodipropiónico con sus ésteres dilaurílico y diestearílico y, para conservar el índice de peróxidos, se puede añadir ácido cítrico, ácido ascórbico o su palmitato, para impedir que el vehículo se vuelva irritante para los tejidos y/o pueda provocar una alteración de las hormonas disueltas en él.

Una vez conseguidas soluciones lípidas y homogéneas de las hormonas, se intuban en ampollas de vidrio neutro, que se cierran en atmósfera de nitrógeno y se esterilizan, quedan listas para su almacenaje. El control de la actividad biológica de la solución oleosa de la hormona se lleva a cabo por comparación con una suspensión acuosa de la misma concentración de hormona estandarizada, por medio de la prueba de supervivencia de ratas suprarrenalectomizadas y tratadas con una inyección única del esteroide. Se utilizan en el ensayo ratas macho de 30 días y de 60 g de peso. La suprarrenalectomía bilateral se hace bajo anestesia, con éter siguiendo la técnica de Grollman; después de 3 ó 4 horas tras la suprarrenalectomía, los animales, divididos en grupos de 10 ratas cada uno, son tratados, unos con una inyección única de la hormona

⁶⁷⁹ Este producto puede utilizarse bien solo o bien mezclado con el ricinoleato de etilo en distintas proporciones; también pueden diluirse con disolventes de uso habitual en la formulación de las inyecciones hipodérmicas, como el aceite de oliva, aceite de sésamo, oleato de etilo, gomenol, benzoato de bencilo, todo sin merma en la capacidad de solubilización de las hormonas.

estandarizada en suspensión acuosa y otro grupo con una inyección única de la solución oleosa de la hormona, dejando un tercer grupo como control. Los resultados pueden verse en las tablas:

T A B L A I

Días después de la intervención	Número de animales vivos		
	No tratados	Tratados con 2.5 mg de acetato de cortisona en suspensión acuosa	Tratados con 2.5 mg de trietilacetato en solución oleosa
5	2	10	10
6	0	8	10
7		8	10
8		8	10
9		4	10
10		4	10
11		4	10
12		2	7
13		0	7
14			6
15			3
16			2

T A B L A II

Días después de la intervención	Número de animales vivos		
	No tratados	Tratados con 5 mg de acetato de cortisona en suspensión acuosa	Tratados con 5 mg de ésteres de la cortisona en solución oleosa
1	10	10	10
2	10	10	10
3	9	10	10
4	5	10	10
5	1	10	10
6	0	10	10
7		10	10
8		10	10
9		9	10
10		8	8
11		7	6
12		6	5
13		4	4
14		2	1
15		0	0

000

La última patente solicitada por la misma empresa *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. 'DROVYSA'*, también en colaboración con *Francesco Vismara S.P.A.* y Alberto Ercoli, dentro del periodo en estudio, sobre este tipo de compuestos, reivindica un "Procedimiento para la preparación de cetonas no saturadas de la serie esterólica"⁶⁸⁰.

De modo general, a partir de los 2- y/o 4-bromoderivados de las 3-cetonas saturadas, el procedimiento presentado permite obtener cetonas no saturadas de la serie esterólica, en particular la delta-1 y/o delta-4-3-cetoesteroides; para ello se hace reaccionar la 2- y/o 4-bromo-3-cetona, disuelta en un disolvente orgánico oxigenado miscible en agua⁶⁸¹, con una hidrazida que posea una función nitrogenada cuaternaria del tipo de amonio o piridinio, con los reactivos T y P de Girard, con la consiguiente formación de la correspondiente hidrazona de la delta-1 y/o delta-4-3-cetona, de la cual se restablece el grupo carbonílico libre en posición 3, por medio de hidrólisis⁶⁸².

La reacción entre las 2- y/o 4-bromo-3-cetonas y la hidrazida se efectúa en presencia de una sustancia tampón del tipo de los acetatos de los metales alcalinos o de los metales pesados⁶⁸³.

000

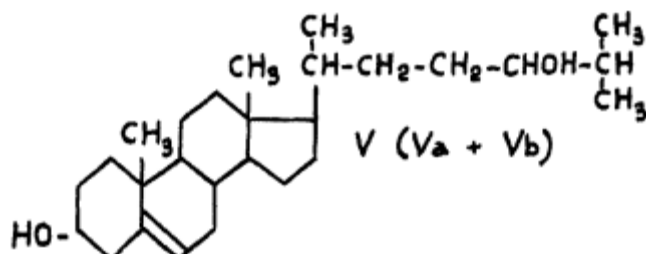
⁶⁸⁰ AHOEPM, patente de invención 231.494, solicitada conjuntamente por los italianos residentes en Casatenovo Brianza en Como (Italia) y por el laboratorio español *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. 'DROVYSA'*, ubicada en Barcelona, Escocia 45. El procedimiento se describe en una memoria de dieciséis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, que está firmada y entregada, junto con la documentación exigida, en Madrid el 22/10/1956; la patente se concedió el 12/03/1957 y se publicó el 1/05/1957. Los petitionarios hacen constar que el procedimiento se acoge a la prioridad alemana número E-12247-IVb/12, otorgada el 18/04/1956.

⁶⁸¹ Tales como alcoholes inferiores mono- o polivalente, o con solventes del tipo de un éter cíclico, como dioxano o tetrahidrofurano.

⁶⁸² La hidrazona (P o T) de la delta-1 y/o delta-4-3-cetona es hidrolizada por tratamiento con ácidos minerales diluidos, a una temperatura próxima a la ambiente, y esta hidrólisis final se completa añadiendo a la mezcla de reacción sustancias del tipo de los alcoholes alifáticos, y como los aldehídos fórmico y acético, que son capaces de actuar como aceptores del reactivo cetónico, al mismo tiempo que este se libera durante el curso de la hidrólisis.

⁶⁸³ El procedimiento descrito permite preparar, según los autores: pregn-4-en-17-alfa-21-diol-3,11,20-triona (cortisona), a partir de 4-bromo-5-beta-pregnan-17-alfa-21-diol-3,11,20-triona; 21-acetato de cortisona, a partir de 4-bromo-21-acetoxi-5-beta-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 21-trimetilacetato de cortisona, a partir de 4-bromo-21-trimetilacetoxi-5-beta-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 21-enantato de cortisona, a partir de la 4-bromo-21-enantoxi-5-beta-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 21-ciclopentil-propionato de cortisona, a partir de la 4-bromo-21-ciclopentil-propionoxi-5-beta-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 5-alfa-pregn-1-en-17-alfa-21-diol-3,11,20-triona, a partir de 2-bromo-21-acetoxi-5-alfa-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 21-acetoxi-5-alfa-pregn-1-en-17-alfa-ol-3,11,20-triona, a partir de 2-bromo-21-acetoxi-5-alfa-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 21-trimetil-acetoxi-5-alfa-pregn-1-en-17-alfa-ol-3,11,20-triona, a partir de 2-bromo-21-trimetilacetoxi-5-alfa-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; pregn-1,4-dien-17-alfa-21-diol-3,11,20-triona (delta-1-dehidrocortisona o prednisona), a partir de 2,4-dibromo-5-alfa-o-5-beta-pregnan-17-alfa-21-diol-3,11,20-triona; 21-acetato de delta-1-dehidro-cortisona, a partir de 2,4-dibromo-21-acetoxi-5-alfa-o-5-beta-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 21-trimetil-acetato de delta-1-dehidro-cortisona, a partir de 2,4-dibromo-21-trimetil-acetoxi-5-alfa-o-5-beta-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 21-enantato de delta-1-dehidrocortisona, a partir de 2,4-dibromo-21-enantoxi-5-alfa-o-5-beta-pregnan-17-alfa-ol-3,11,20-triona y, en general, la preparación de cetonas no saturadas de la serie esterólica.

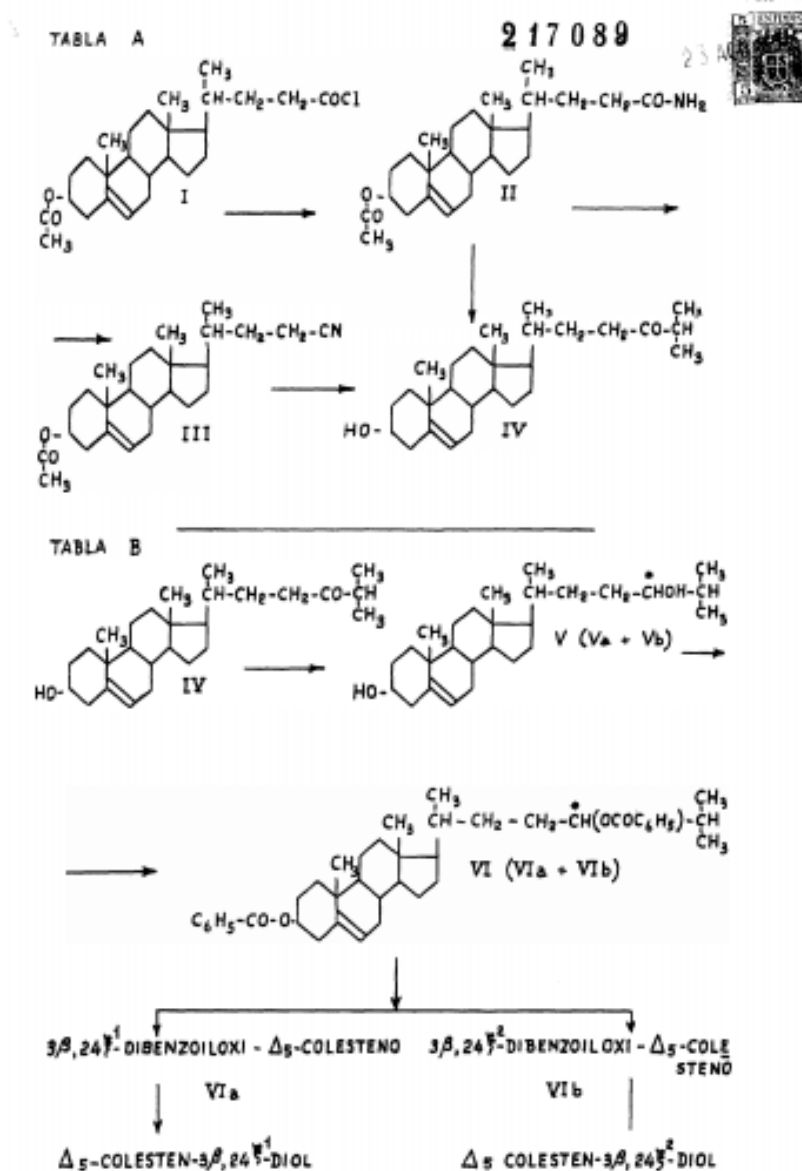
Finalmente comentaremos que, dentro del estudio de estos compuestos esteroídicos derivados del ciclo-pentano-perhidro-fenantreno, la empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.*, junto con Alberto Ercoli, presentó, en 1954, una solicitud de patente para proteger los derechos de explotación sobre un “Procedimiento para la preparación de colestén y colestán-derivados dioxigenados en posición 3 y 24”⁶⁸⁴. En concreto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación sintética del cerebrostendiol, compuesto de fórmula:

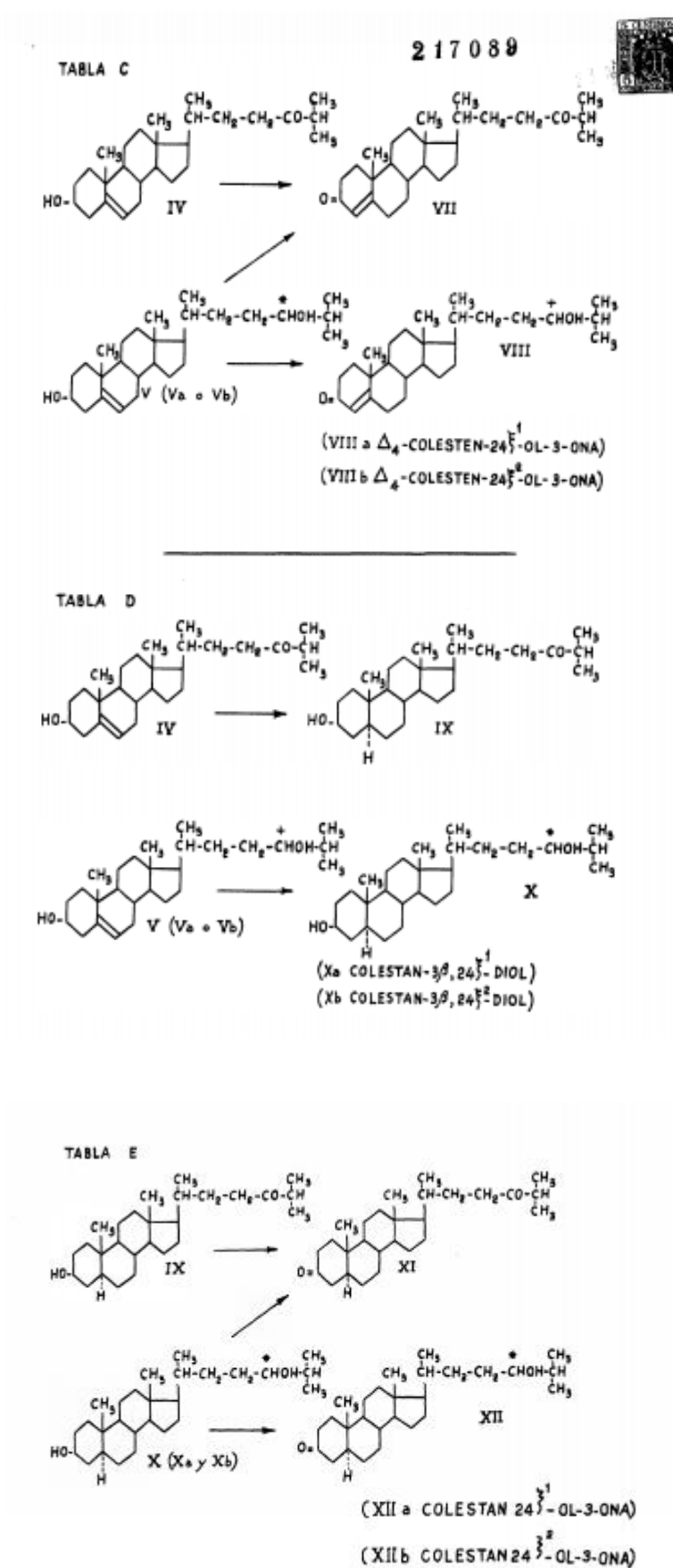


El cerebrostendiol o cerebrosterol es una sustancia importante desde el punto de vista fisiológico, aislada del cerebro de caballo⁶⁸⁵, posee la estructura de un colestén-3-beta, 24-diol y, según los estudios realizados por los peticionarios, era posible preparar por vía sintética un producto idéntico al cerebrostendiol natural, así como de otras sustancias, también fisiológicamente importantes, de la serie del colestano y de los colesténos, caracterizadas por la presencia de dos átomos de oxígeno ligados a los átomos de carbono 3 y 24 y que corresponden a las fórmulas IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII de los esquemas siguientes (A, B, C, D y E), obtenidas a partir del cloruro del ácido 3-beta-acetoxi-delta-5-colénico (fórmula I):

⁶⁸⁴ AHOEPM, patente de invención 217.089, solicitada conjuntamente por la razón social española, ubicada en Barcelona, *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* y el italiano Alberto Ercoli, con residencia en Milán (Italia). La solicitud se presentó, en Madrid, el 23/08/1954; la patente se concedió el 24/09/1954 y quedó publicada el 1/11/1954. El procedimiento se describe en una memoria, redactada a máquina, en quince hojas foliadas, escritas por una sola cara, acompañadas de tres láminas de fórmulas.

⁶⁸⁵ El cerebrosterol, un 24-hidroxicolesterol encontrado en cerebro, fue aislado en 1953 del cerebro de caballo (Cf. ERCOLI, Alberto; RUGGIERI, Pietro de. “The constitution of cerebrosterol, a hydroxycholesterol isolated from horse brain”. *Journal of the American Chemical Society*, 75 (13): 3284. Washington DC, 1953). En trabajos posteriores, este esteroide ha sido también aislado del cerebro humano. La hidroxilación del colesterol a cerebrosterol constituye un mecanismo importante por el que el colesterol es eliminado del cerebro de los mamíferos, por medio de la difusión de este esteroide a través de la barrera hematoencefálica. Los estudios de Ingemar Björkhem, publicados en 2007 (BJÖRKHEM, Ingemar. “Rediscovery of cerebrosterol”. *Lipids*, 42 (1): 5-14. Berlin, 2007) sobre los caminos de la eliminación del colesterol del cerebro han aportado nuevos conocimientos sobre los mecanismos de mantenimiento de la homeostasis del colesterol en el cerebro y su desequilibrio se ha relacionado con enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, sirviendo su estudio como un instrumento de diagnóstico y pronóstico, incluso abriendo la posibilidad de que el colesterol-24S-hidroxilasa en el cerebro actuara como una nueva droga en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.





El procedimiento permite, por la acción del bromuro de isopropil-magnesio, ya sea sobre la amida ya sobre el nitrilo del ácido 3-beta-acetoxi-delta-5-colénico, preparados del correspondiente cloruro, obtener delta-5-colesten-3-beta-ol-24-ona, que, por sucesivas reacciones de reducción-oxidación, proporciona sustancias de las series del colestano y de los colestenos, conteniendo todas dos átomos de oxígeno ligados a los átomos de carbono C3 y C24 bajo la forma de funciones alcohólicas y o cetónicas.

Alter S.A.

Otro laboratorio español, el madrileño *Alter*, también se interesó por las hormonas esteroídicas; presentó, en abril de 1958, una solicitud de patente, de invención propia, para proteger un “Procedimiento de obtención de ésteres de hormonas corticales, andrógenas o estrógenas por transesterificación y alcoholisis”⁶⁸⁶.

El procedimiento se refiere a la obtención de ésteres de hormonas esteroídicas de acción cortical, andrógena o estrógena por trans-esterificación y alcoholisis, caracterizado porque las hormonas son transformadas en sus ésteres por medio de un intercambio de grupos (transesterificación) entre un éster de la hormona esteroide con un ácido de pocos carbonos y un éster metílico o etílico del ácido cuyo éster interesa formar. De hecho, los ésteres de estas hormonas, cuyo ácido esterificante presenta de 5 a 18 carbonos, poseen una interesante acción farmacológica retardada.

Estos ésteres se venían obteniendo por la acción de anhídridos o cloruros de ácido sobre la hormona esteroide (en forma de alcohol libre) disuelta en piridina u otra base orgánica, por medio de un procedimiento caro y engorroso, en el que la fase de saponificación resultaba especialmente complicada. En el procedimiento presentado se obvia la fase de saponificación, realizando las transformaciones por medio de un proceso de transesterificación, haciendo reaccionar un éster comercial (de un ácido de pocos carbonos) de la hormona esteroídica, con un éster metílico o etílico de un ácido que interesa que esterifique la hormona, resultando un método más sencillo, más barato y con mayor rendimiento, en opinión de sus autores.

Por medio de este procedimiento, los ésteres de hormonas de pocos átomos de carbono, por ejemplo el propionato de testosterona, son transformados en un éster de un ácido de mayor número de carbonos, por ejemplo enantato de testosterona, calentando propionato de testosterona con enantato de metilo. El nuevo éster formado se recoge por destilación, a través de una columna apropiada.

La reacción se acelera con catalizadores de naturaleza alcalina (etóxidos, hidróxidos o carbonatos), neutra (cloruro de zinc) o ácida (hidroxifluobóricos); los autores estiman que se consigue un mejor rendimiento por desplazamiento del equilibrio mediante destilación continua del éster volátil formado.

⁶⁸⁶ AHOEPM, patente de invención 241.206, solicitada a favor de los laboratorios *Alter S.A.*, ubicados en Madrid, en el número 7 de la calle Mateo Inurria. El procedimiento, presentado en una memoria descriptiva de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras, está firmado en Madrid, el 15/04/1958; la patente fue concedida el 22/04/1958 y fue publicada el 16/07/1958.

Los autores describen la preparación de enantato de testosterona, por reacción entre enantato de metilo con propionato de testosterona, en presencia de un catalizador (como la solución metanólica al 2-5% de metilato sódico); esta se desarrolla la reacción en unas determinadas condiciones de tiempos, proporciones, presiones y temperaturas, que finaliza con la obtención de un residuo oleoso de enantato de testosterona.

Mediante variantes del procedimiento descrito, se consigue también obtener otros esteres de testosterona, como los siguientes:

valerinato	p.f. 109-10
isovalerato	138-40
capronato	aceite
caprato	aceite
laurato	aceite
miristato	aceite
4-metoxibutirato	55-7
ciclopentano-propionato. . . .	99-100
trimetilacetato	156-7
benzoato	198-9

El método también permite obtener 17-monoesteres de estradiol, para ello, a partir del dipropionato de estradiol y por transesterificación, se obtienen los diesteres de los distintos ácidos; estos diesteres poseen pocas aplicaciones terapéuticas, por lo que se suelen convertir en 17-mono-esteres, por hidrólisis suave en solución hidroalcohólica. También puede realizarse el proceso partiendo del 3-benzoato de estradiol y saponificar a continuación; así han obtenido los siguientes monoesteres del estradiol:

Valerianato	p.f. 143-5
Capronato	aceite
Enantato	aceite
Caprilato117-8
Caprato112-3
Ciclopentanopropionato	90-1

Sirviéndose del mismo procedimiento general, se pueden obtener esteres de estrona, de etinil-estradiol y de dietil-bestrol. Para la obtención de estos tres tipos de ésteres de hormonas estrogénicas, naturales o sintéticas, la materia prima es la hormona sin esterificar en forma alcohólica, más un éster metílico o etílico del ácido cuyo éster hormonal interesa. Se puede partir de la forma de alcohol libre, siguiendo la metodología de una alcoholisis. El producto que se forma debe posteriormente destilarse.

Finalmente, en la memoria se describe la obtención de ésteres de desoxicorticosterona, procedimiento que no se realiza fácilmente de forma directa, por lo que es más conveniente formar el acetato de desoxicorticosterona (DOCA) y, a partir de este acetato, obtener los diferentes esteres. Como la saponificación se hace complicada, debido a la alta sensibilidad de la desoxi-corticosterona a los álcalis, se aconseja partir

de la 21-diazopregnenolona que, por reacción con los ácidos, permite, tras una oxidación en posición 3, obtener una gran cantidad de ésteres. En este caso los catalizadores que, en opinión de los autores, han dado mejores resultados han sido los neutros, como el cloruro de zinc y, mejor aún, los ácidos, como los ácidos hidroxifluobóricos. De esta manera se han podido obtener los siguientes ésteres:

butirato	p.f. 109-110°
valerianato.	83-85°
caprilato	62-63°
palmitato	59-60°
benzoato	208-9°
trimetilacetato	200-1°

14.1.2. Hormonas peptídicas

Las hormonas peptídicas estructuralmente están compuestas por aminoácidos, pueden derivar de aminoácidos (como la tiroxina o las catecolaminas que proceden de la tirosina y del triptófano respectivamente), o pueden estar compuestas por una cadena o secuencia de aminoácidos, polipéptidos u oligopéptidos, o tener estructura protéica. Estas hormonas, por su naturaleza peptídica, son sintetizadas en los ribosomas y almacenadas en la célula hasta que, gracias a un estímulo adecuado, son liberadas al torrente circulatorio para actuar en sus órganos-diana. Debido a su naturaleza peptídica, este tipo de hormonas no atraviesa la membrana plasmática celular, por lo que los receptores de estas hormonas son receptores específicos de membrana y necesitan de un segundo mensajero que actúe a nivel citoplasmático para completar el efecto de la hormona.

Analizando el contenido de las patentes recogidas, los intereses de los empresarios españoles sobre hormonas peptídicas, durante el periodo en estudio, se centran en la producción de insulina y de tiroxina y sobre estas dos hormonas haremos una breve introducción.

La insulina es una hormona de naturaleza proteica polipeptídica, formada por 51 aminoácidos agrupados en dos cadenas, la cadena A de 21 aminoácidos y la cadena B de 30 aminoácidos, unidas entre sí por enlaces de puentes disulfuro, los cuales son esenciales para la actividad biológica de la hormona. La insulina es sintetizada a nivel de los ribosomas de las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticos, en forma de un precursor, denominado proinsulina, de 84 aminoácidos; la proinsulina es hidrolizada por tripsina y carboxi-peptidasa en el aparato de Golgi, escindiéndose en dos polipéptidos, la insulina y el péptido C, que son englobados en gránulos secretorios que quedan en el citoplasma celular, de donde pasan a la membrana plasmática para su posterior liberación en el momento en que es requerida la secreción de insulina. Su función principal es regular el metabolismo de la glucosa, reduciendo su concentración en sangre y promoviendo su transporte al interior de las células, es por tanto una hormona hipoglucemiente; además de su papel en la regulación del metabolismo de la glucosa, la insulina estimula la lipogénesis, inhibe la lipólisis y disminuye la concentración de aminoácidos en el plasma, al favorecer su transporte activo al interior de la célula a través de su membrana celular, incrementando el anabolismo proteico.

La diabetes es una enfermedad metabólica producida por un déficit de la secreción de insulina por el páncreas o bien por una pérdida de la sensibilidad de los receptores insulínicos a la propia hormona. Los pacientes diabéticos presentan poliuria, polidipsia y polifagia, hiperglucemia, glucosuria, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia, con aparición de cuerpos cetónicos en orina.

Ya a finales del siglo XIX, los trabajos de dos investigadores de la Universidad de Estrasburgo, Josef von Mering (1849-1908) y Oskar Minkowski (1858-1931), comprobaron que los perros a los que se les extirpaba el páncreas, desarrollaban diabetes⁶⁸⁷. Unos años más tarde, el médico alemán Georg-Ludwig Zuelzer (1870-1949), administró inyecciones diarias de un extracto pancreático a perros pancreotomizados, observando que disminuía el nivel de glucosa en su orina, también comprobó que al administrar su extracto a varios pacientes diabéticos mejoraban notablemente los síntomas de su enfermedad⁶⁸⁸. En esta línea de investigación, el fisiólogo rumano Nicolae-Constantin Paulescu (1869-1931), obtuvo un extracto pancreático acuoso que resultó eficaz en el tratamiento de perros diabéticos; los resultados de su trabajo vieron la luz en 1921⁶⁸⁹.

En 1921, el médico canadiense Frederick-Grant Banting (1891-1941) y su colaborador Charles-Herbert Best (1899-1978), un estudiante de último curso de Medicina, trabajando en el laboratorio de Fisiología de la Universidad de Toronto, dirigido en aquel momento por el médico escocés John-James Richard Macleod (1876-1935), consiguieron aislar la insulina del páncreas⁶⁹⁰. Esta insulina fue administrada, por primera vez, en el Hospital General de Toronto, en enero de 1922, a un chico diabético de 12 años, Leonard Thompson, al que no le quedaba mucha esperanza de vida. Las primeras inyecciones de insulina administradas a este niño diabético resultaron excesivamente irritantes, lo que obligó a parar el tratamiento. James Bertrand Collip (1892-1965), un bioquímico que estaba trabajando en el departamento de Fisiología junto a Mac Leod⁶⁹¹, consiguió purificar la insulina; gracias a ello se pudo continuar el tratamiento, tras varias inyecciones el chico se recuperó y, recibiendo dosis diarias de insulina por vía parenteral, mantuvo la salud durante varios años, hasta que un accidente de moto acabó con su vida⁶⁹².

⁶⁸⁷ MERING, Josef von; MINKOWSKI, Oskar. "Diabetes mellitus nach pankreasestirpation". *Centralblatt für klinische Medizin*, 10: 393-394. Leipzig, 1889.

⁶⁸⁸ ZUELZER, Georg-Ludwig. "Ueber Versuche einer specifischen Fermenttherapie de Diabetes". *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie*, 5: 307-318. Berlin, 1908.

⁶⁸⁹ PAULESCO, Nicolae-Constantin. "Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique". *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, 85: 555-559. París, 1921.

⁶⁹⁰ BANTING, Frederick-Grant; BEST, Charles-Herbert. "Pancreatic extracts". *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 7: 464-472. Saint-Louis, 1922.

⁶⁹¹ James-Bertrand Collip ejerció como catedrático y jefe del departamento de Bioquímica de la Universidad de Alberta, en Edmonton (Canadá); en 1921 decidió tomar un año sabático y viajó a Toronto, con una beca *Rockefeller*, al departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto, donde colaboró con John-James Richard Macleod, purificando la insulina.

⁶⁹² En 1923, Frederick-Grant Banting y John-James Richard Macleod recibieron el Premio Nobel de Medicina por sus trabajos sobre la insulina. F.G. Banting compartió su parte con Charles-Herbert Best y Macleod hizo lo mismo con James-Bertrand Collip.

La primera insulina preparada industrialmente, aunque no completamente pura, fue comercializada por la compañía *Eli Lilly* en Indianápolis. El farmacólogo John Jacob Abel (1857-1938), en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, consiguió obtener insulina cristalina en 1926⁶⁹³. Posteriormente, el médico y fisiólogo Hans Christian Hagedorn (1888-1971) director de los laboratorios de la compañía farmacéutica danesa *Nordisc*, demostró que la adición de una pequeña proteína, una protamina, a la insulina cristalina de *Lilly*, prolongaba su actividad, comercializándose en 1936 la insulina-protamina o insulina NPH (*Neutral Protamin Hagedorn*), como una insulina de larga duración⁶⁹⁴. En 1955 el bioquímico británico Frederick Sanger (1918-2013), de la Universidad de Cambridge, dentro de sus trabajos sobre secuenciación de proteínas, dilucidó la estructura química y la secuencia de aminoácidos de la insulina, constatando diferencias estructurales entre las insulinas procedentes de distintas especies animales, lo que abrió paso a la obtención de la insulina humana⁶⁹⁵.

La tiroxina es una hormona producida en el tiroides, una pequeña glándula endocrina, con forma de mariposa, que presenta dos lóbulos unidos por un istmo; está situada en la parte anterior del cuello. Esta glándula utiliza yodo para elaborar tiroxina, una hormona que actúa regulando el metabolismo celular, el consumo de oxígeno y energía por la célula, la producción de calor, el crecimiento y el desarrollo. La función de la glándula tiroidea está regulada desde la hipófisis a través de la hormona TSH u hormona estimulante del tiroides, mediante un mecanismo de *feed-back* o retrocontrol negativo.

Ya desde antiguo se conocían las alteraciones morfológicas de la glándula tiroidea, el bocio fue descrito por Parry (1825), Graves (1835) y Basedow (1840). La primera vez que se utilizó una terapéutica tiroidea hormonal sustitutiva fue en 1891 cuando George R. Murray (1865-1939) inyectó un extracto de tiroides, que él había preparado a partir de glándulas tiroideas de ovejas, a una paciente con mixedema⁶⁹⁶. En 1895, el químico farmacéutico alemán, de la Universidad de Friburgo, Eugen Baumann (1846-1896), viendo la alta incidencia de bocio endémico en su localidad, se interesó por el estudio bioquímico de la glándula tiroides; en colaboración con la compañía *Bayer*, que le suministró extractos tiroideos procedentes de más de 1.000 glándulas tiroideas de ovejas, consiguió purificar el extracto⁶⁹⁷. En 1915, Edward Calvin Kendall (1886-1972), farmacéutico americano, aisló la tiroxina en forma cristalina a partir de un hidrolizado

⁶⁹³ ABEL, John Jacob. "Crystalline insulin". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12: 132-136. Washington, 1926.

⁶⁹⁴ HAGEDORN, Hans Christian; JENSEN, B Norman; KRARUP, N.B.; WODSTRUP, I. "Protamine insulinate". *Journal of the American Medical Association*, 106: 177-180. Chicago, 1936.

⁶⁹⁵ BROWN, H.; SANGER, Frederick F.; KITAI, Ruth. "The structure of pig and sheep insulins". *The Biochemical Journal*, 60: 556-565. London, 1950. Frederick Sanger fue galardonado, en 1958, con el Premio Nobel de Química por sus trabajos sobre la estructura de las proteínas, especialmente la insulina. En 1980 recibió de nuevo el Premio Nobel de Química, compartiéndolo con Walter Gilbert, por sus contribuciones a la determinación de secuencias de bases en los ácidos nucleicos.

⁶⁹⁶ MURRAY, George R. "Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep". *The British Medical Journal*, 2: 796-797. London, 1891.

⁶⁹⁷ BAUMANN, Eugen. "Ueber das normale Vorkommen von Jod in Tierkörper". *Zeitschrift für Physiologische*, 21: 319-330. Berlin, 1895.

de extractos de glándulas tiroideas de cerdos⁶⁹⁸, considerando que en la estructura de la tiroxina era muy importante su contenido en iodo, manifestó que el iodo era fundamental para la actividad tiroidea⁶⁹⁹. Pronto la tiroxina estuvo disponible comercialmente por los laboratorios *Squibb & Sons* en Brooklyn, Nueva York, pero el precio era tan elevado que solo podía ser utilizado por los laboratorios de investigación⁷⁰⁰.

En 1926 el químico Charles Robert Harington (1897-1972), del *University College Hospital* en Londres, concibió un nuevo método de aislamiento, más eficiente, que le proporcionó material suficiente para sus investigaciones, determinó la estructura química de la tiroxina, propuso que la tiroxina se formaría por el acoplamiento de dos moléculas del aminoácido diiodotirosina y, en 1927, en colaboración con George Barger, del Instituto Nacional para la Investigación Médica, consiguieron sintetizar la tiroxina⁷⁰¹. En 1949, Benjamin Hems, jefe del departamento de investigación de los laboratorios *Glaxo*, dirigiendo un equipo de químicos, consiguió un nuevo procedimiento de síntesis, que permitió la obtención de tiroxina a un precio accesible⁷⁰².

Las patentes españolas de hormonas peptídicas

Laboratorios Zeltia, S.A.

Durante el verano de 1941, los representantes de los *Laboratorios Zeltia S.A.* entregaron la documentación requerida para solicitar una patente que protegiera un invento propio sobre un “Procedimiento de fabricación de insulina retardada”⁷⁰³.

La insulina cristalizada disponible de uso corriente en el momento, presentaba una acción terapéutica demasiado fugaz y demasiado potente, lo que exigía tres o cuatro pinchazos diarios para poder tener regulados los niveles de glucosa de los pacientes diabéticos. Los autores señalan el interés de poder disponer de un fármaco que regulara el nivel de glucemia de un modo más suave y progresivo, de forma más

⁶⁹⁸ KENDALL, Edward Calvin. “The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiological activity”. *Journal of the American Medical Association*, 30: 420-429. Chicago, 1915. Además de aislar la tiroxina, Edward Calvin Kendall descubrió la cortisona; recibió el Premio Nobel de Medicina en 1950, compartiéndolo con Philip Showalter Hench (1896-1965) y Tadeus Reichstein (1897-1996), por sus investigaciones en la Clínica Mayo sobre la estructura y los efectos biológicos de las hormonas de la corteza suprarrenal.

⁶⁹⁹ KENDALL, Edward Calvin. “The crystalline compound containing iodine which occurs in the thyroid”. *Endocrinology*, 1: 153-169. Baltimore, 1917

⁷⁰⁰ SNEADER, Walter. *Drug Discovery: a history*. Chichester: John Wiley & Sons, 2005 (cf. pág. 153).

⁷⁰¹ HARRINGTON, Charles Robert; BARGER, George “Chemistry of thyroxine. Constitution and synthesis of thyroxine”. *The Biochemical Journal*, 21 (1): 169-183. London, 1927.

⁷⁰² CHALMERS, J.R.; DICKSON, G.T.; ELKS, J.; HEMS, Benjamin A. “The synthesis of thyroxine and related substances. Part. V. A synthesis of L-thyroxine from L-tyrosine”. *Journal of the Chemical Society*, [1949]: 3424-3433. London, 1949.

⁷⁰³ AHOEPM, patente de invención 153.780, solicitada a favor de la firma *Zeltia S.A.*, ubicada en Porriño (Pontevedra). El procedimiento presentado se describe y reivindica en una memoria de cuatro hojas, firmada y entregada en Madrid, el 17/07/1941; la patente se concedió el 04/05/1942 y quedó publicada el 16/04/1943.

parecida a la insulina segregada por un páncreas sano, capaz de mantener los niveles de glucosa en niveles adecuados, para lo que se requeriría una hormona de actividad más prolongada en el tiempo y que no produjera excesiva hipoglucemia tras ser inyectada, que fuera cediendo de manera gradual su acción reguladora sobre la glucemia, las denominadas ‘insulinas retardadas’.

Para obtener este efecto, preparan combinaciones de varios tipos: globina-zinc-insulina, histona-zinc-insulina y escombrina-zinc-insulina. Estas combinaciones se consiguen añadiendo una disolución acuosa de globina (al 2,5%), de histona (al 4%) o de escombrina (al 4,5%), que contenga zinc en la proporción de 8, 8 y 9 mg por cada 100 cc respectivamente, sobre otra de insulina de concentración perfectamente conocida y valorada biológicamente por métodos oficiales. La adición se efectúa lentamente y manteniendo la solución de insulina bajo agitación continua, el preparado presenta dos fases, una líquida transparente y un precipitado que se deposita al fondo del frasquito en el que se envasa; basta una ligera agitación para homogeneizar el precipitado, quedando listo para ser extraído con una jeringuilla de inyección en la cantidad conveniente a cada paciente, según su nivel de glucemia. La presencia de pequeñas cantidades de zinc es indispensable para obtener un precipitado que no se adhiera a las paredes y que se pueda resuspender con facilidad, además el zinc aporta a estas combinaciones un efecto terapéutico retardador.

La acción retardada de cada uno de estos compuestos es diferente en grado: la escombrina-zinc-insulina es la más retardada de las tres, con un periodo medio de actividad de más de 24 horas, sigue la histona-zinc-insulina, con un periodo medio de actividad de entre 18 a 22 horas, que a su vez es más retardada que la globina-zinc-insulina, con un periodo medio de actividad de 16 a 18 horas.

Ramón Rius Garriga

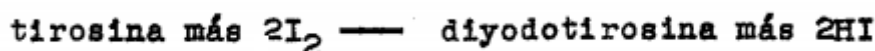
El último día del año 1955, Ramón Rius Garriga entregó en el Registro los documentos pertinentes para reivindicar los derechos de explotación sobre un “Procedimiento para la preparación de tiroproteína sintética”, ya conocido en el extranjero, pero no divulgado ni practicado aún en España⁷⁰⁴.

Esta tiroproteína sintética se consigue combinando yodo con una proteína⁷⁰⁵ que contenga el aminoácido tirosina, de modo que esta tirosina del material proteico se convierta, completa o parcialmente, en tiroxina; se obtiene así una tiroproteína que

⁷⁰⁴ AHOEPM, patente de introducción 225.893, solicitado a favor de Ramón Rius Garriga, de nacionalidad española y residencia en Barcelona, Plaza de la Bonanova 6. El registro de entrada de la solicitud está fechado el día 31/12/1955, la patente fue concedida un mes después, el 30/01/1956 y fue publicada el 1/03/1956. El procedimiento está redactado a máquina, en una memoria descriptiva de veintisiete hojas foliadas, acompañadas de tres láminas más de esquemas y gráficos.

⁷⁰⁵ Como la proteína empleada ha de contener tirosina, el material proteico más adecuado para el procedimiento es la caseína, la albúmina del huevo y la proteína de las habas de soja, aunque también se pueden utilizar otras proteínas como proteínas de leche o albúmina, suero de sangre o sus proteínas, albúmina y globulina, harina de carne o su proteína o proteínas de otras fuentes animales: los autores también admiten proteínas vegetales como las de la harina de semillas de algodón, harina de gluten, harina de soja, harina de cacahuete, harina de coco y, en general, todos los alimentos altamente proteínicos.

presenta nuevas propiedades diferentes a las del material original del que procede. La yodación de la tirosina tiene lugar por sustitución según el siguiente esquema:



El procedimiento consiste en hacer reaccionar una solución de la proteína que contiene tirosina con yodo⁷⁰⁶, en presencia de oxígeno y de un catalizador⁷⁰⁷, a una temperatura elevada para obtener una tiroproteína con nuevas propiedades y diferenciada de la hormona natural de la glándula tiroidea. La tiroproteína sintética obtenida muestra una elevada actividad tiroidea, probada en animales de ensayo, además la tiroxina formada dentro de la proteína, se puede separar por procedimientos conocidos.

El procedimiento transcurre en dos fases: una primera de yodación y un segundo paso en el que se produce la conversión en tiroxina de los productos yodados en la primera fase. Para conseguir la máxima actividad es importante controlar el grado de yodación y la gama de pH óptima para que se produzca esta reacción. En el segundo paso se deben determinar las condiciones de temperatura, de agitación, de aireación, oxigenación y los catalizadores empleados para provocar la conversión en tiroxina. Mediante ensayos químicos los autores determinan el contenido de tiroxina de los productos obtenidos. Estos dos pasos controlados conducen a la producción de una tiroproteína sintética con elevada actividad tiroidea. La cantidad de yodo añadida a la proteína es un factor crítico en la formación de una tiroproteína que tenga la máxima actividad tiroidea.

La actividad y las propiedades de la tiroproteína sintética son valoradas mediante ensayos biológicos realizados con animales de experimentación, como renacuajos o conejillos de indias. La tirotropina sintética es suministrada, bien por inyección o por vía oral a animales tiroidectomizados, comprobándose que las tirotropinas sintéticas administradas sustituyen enteramente a las de secreción natural de la glándula tiroidea, elevando el metabolismo en proporción a la dosis administrada. Cuando se suministra en cantidades adecuadas, aumentan la producción de leche, el crecimiento del cuerpo de los animales, el crecimiento de plumas y la producción de huevos en las aves de corral; si se trabaja con renacuajos, la tirotropina estimula la metamorfosis hasta el estadio de rana o etapa adulta.

Las patentes españolas sobre hormonas: tablas

A través de la revisión llevada a cabo en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, durante el periodo de tiempo objeto de estudio, hemos recogido diecisiete patentes cuyo contenido está relacionado con las hormonas

⁷⁰⁶ Para yodar las proteínas se puede emplear yodo molecular o una mezcla de yodo molecular y yoduro potásico en solución acuosa.

⁷⁰⁷ Como catalizador los autores señalan el sulfato de manganeso (MnSO_4), óxidos de manganeso, manganoso y mangánico (MnO), (Mn_2O_3), (Mn_3O_4), también se obtienen buenos resultados añadiendo una solución coloidal de óxidos de manganeso formada por la reducción de permanganato potásico con glucosa; en lugar de los compuestos de manganeso utilizados como catalizadores, o en adición a ellos, se puede utilizar peróxido de hidrógeno o un peróxido orgánico, como los peróxidos de benzoílo, lauroílo o acetil-lauroílo, para acelerar la formación de tiroxina durante la fase de incubación.

esteroídicas y solamente dos patentes relativas a hormonas peptídicas, que presentamos a continuación en sendas tablas, ordenadas según el número de expediente:

Hormonas esteroídicas				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Gregorio Rocasolano, Antonio de	Zaragoza	150.398	Procedimiento para obtener fitohormonas oestrógenas	Invencción
Miquel Quintilla, Juan	Barcelona	160.515	Procedimiento para la preparación de derivados hidroxilados del gamma, delta-difenil-n-hexano	Introducción
Puig Marqués, José María; Casals Maristany, Ignacio María	Barcelona	164.002	Procedimiento de fabricación sintética de adrenalina levógira	Invencción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i>	Barcelona	209.871	Un procedimiento para la preparación de pregnenolona	Invencción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i>	Barcelona	209.982	Un procedimiento para la preparación de 3; 17-dioles de la serie del ciclo-pentano-polihidro-fenantreno	Invencción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i>	Barcelona	210.045	Un procedimiento para la preparación de testosterona y de sus ésteres	Invencción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> ; Ercoli, Alberto; Justoni, Romeo	Barcelona	210.155	Un procedimiento para la preparación de derivados acílicos de compuestos esteroideos oxhidrilados	Invencción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> ; Ercoli, Alberto	Barcelona	215.531	Mejoras en el objeto de la patente principal 210.045 por un procedimiento para la preparación de testosterona y de sus ésteres	Certificado de adición
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> ; Justoni, Romeo	Barcelona / Italia	215.655	Un procedimiento para la preparación de progesterona	Invencción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> ; Ercoli, Alberto; Justoni, Romeo	Barcelona / Italia	216.413	Procedimiento para la preparación de cianhidrinas de cetonas de la serie ciclo-pentano-polihidro-fenantrénica	Introducción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> ; Ercoli, Alberto	Barcelona / Italia	217.089	Procedimiento para la preparación de colestén- y colestán-derivados dioxigenados en posición 3 y 24	Invencción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> ; Ercoli, Alberto; Francisco Vismara S.P.A.	Barcelona / Italia	228.514	Procedimiento para la preparación de compuestos esteroideos que contengan un grupo cetólico de cadena lateral	Introducción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> ; Ercoli, Alberto; Francisco	Barcelona	229.413	Un procedimiento para la preparación de compuestos esteroideos que contengan un	Invencción

<i>Vismara S.P.A.</i>			grupo cetólico en la cadena lateral	
<i>Francisco Vismara S.P.A.; Ercoli, Alberto; Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i>	Barcelona	229.817	Procedimiento para la preparación de 16alfa,17alfa-oxido-5alfa- y 5beta-pregnano-3, 11,20-triona	Invención
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto; Francisco Vismara S.P.A.</i>	Barcelona / Italia	231.470	Procedimiento para preparar soluciones inyectables de hormonas esteroides, a elevadas concentraciones	Invención
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto; Francisco Vismara S.P.A.</i>	Barcelona / Italia	231.494	Procedimiento para la preparación de cetonas no saturadas de la serie esterólica	Invención
<i>Alter S.A.</i>	Madrid	241.206	Procedimiento de obtención de ésteres de hormonas corticales, andrógenas o estrógenas por trans-esterificación y alcoholisis	Invención

Hormonas esteroídicas				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Gregorio Rocasolano, Antonio de	150.398	16/09/1940	13/04/1942	01/06/1942
Miquel Quintilla, Juan	160.515	10/02/1943	06/05/1943	01/07/1943
Puig Marqués, José María; Casals Maristany, Ignacio María	164.002	06/12/1943	07/12/1943	01/03/1944
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i>	209.871	19/06/1953	04/01/1954	16/02/1954
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i>	209.982	16/06/1953	23/01/1954	01/03/1954
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i>	210.045	27/06/1953	05/01/1954	16/02/1954
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Alberto Ercoli; Romeo Justoni</i>	210.155	04/07/1953	21/09/1953	01/11/1953
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto</i>	215.531	24/05/1954	28/06/1954	01/10/1954
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Justoni, Romeo</i>	215.655	25/05/1954	22/10/1954	01/12/1954
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto; Justoni, Romeo</i>	216.413	10/07/1954	14/09/1954	16/10/1954
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto</i>	217.089	23/08/1954	24/09/1954	01/11/1954
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto; Francisco Vismara S.P.A.</i>	228.514	14/05/1956	22/06/1956	16/09/1956
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto; Francisco Vismara S.P.A.</i>	229.413	22/06/1956	31/07/1956	01/11/1956
<i>Francisco Vismara S.P.A.; Ercoli, Alberto; Drogas, Vacunas y Sueros SA</i>	229.817	13/07/1956	01/03/1957	16/04/1957
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto</i>	231.470	20/10/1956	12/03/1957	01/05/1957
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.; Ercoli, Alberto; Francisco Vismara S.P.A.</i>	231.494	22/10/1956	12/03/1957	01/05/1957
<i>Alter S.A.</i>	241.206	08/04/1958	22/04/1958	16/07/1958

Hormonas peptídicas				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Zeltia S.A.	Porriño (Pontevedra)	153.780	Procedimiento de fabricación de insulinas retardadas	Invencción
Ríus Garriga, Ramón	Barcelona	225.893	Un procedimiento para la preparación de tiroproteína sintética	Introducción

Hormonas peptídicas				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Zeltia S.A.	153.780	17/07/1941	04/05/1942	16/04/1943
Ríus Garriga, Ramón	225.893	31/12/1955	30/01/1956	01/03/1956

14.2. Vitaminas

Desde el siglo XVII, los profesionales sanitarios médicos conocían que determinados alimentos prevenían enfermedades; la malnutrición y la carencia de determinados alimentos producen déficits vitamínicos que llegan a ser devastadores, especialmente en niños. Poco a poco se fueron relacionando los cuadros patológicos con la carencia de algunos alimentos en la dieta: el consumo de naranjas, limones y vegetales protege frente al escorbuto; el salvado de arroz integral frente al beri-beri y el aceite de hígado de bacalao frente al raquitismo. Parecía lógico pensar que estos alimentos contenían determinados principios activos esenciales para la salud e indispensables para la vida. Los intentos para aislar e identificar estos principios comenzaron en 1900 en Inglaterra, Holanda, Alemania y Estados Unidos, cuando se dispuso de la tecnología adecuada.

En 1926 Barend-Coenraad Petrus Jansen (1884-1962) y Willem-Frederik Donath (1889-1957) consiguieron aislar del salvado de arroz y cristalizar la vitamina B1 o tiamina, cuya carencia provoca el beri-beri; su composición química y síntesis fue establecida por Robert Runnels Williams (1886-1965) en 1935. La vitamina D2 o ergocalciferol, cuyo déficit provoca raquitismo, fue aislada, en 1931, por Adolf Otto Reinhold Widaus (1876-1959)⁷⁰⁸. En 1933, el químico británico Walter Norman Haworth (1883-1950) sintetizó vitamina C o ácido ascórbico⁷⁰⁹. Ese mismo año el químico suizo, aunque nacido en Moscú, Paul Karrer (1889-1971) determinó la constitución química de la vitamina A y, en 1938, sintetizó la vitamina E o tocoferol⁷¹⁰. En 1935 el químico austro-alemán Richard Kuhn (1900-1967) consiguió sintetizar la riboflavina o vitamina

⁷⁰⁸ Adolf-Otto-Reinhold Widaus fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1928, por su investigación sobre la estructura de los esteroides y su conexión con las vitaminas.

⁷⁰⁹ Walter-Norman Haworth compartió, con Paul Karrer, el Premio Nobel de Química en 1937, Howarth fue galardonado por sus trabajos sobre carbohidratos y por la síntesis de la vitamina C.

⁷¹⁰ Paul Karrer recibió el Premio Nobel de Química en 1937, por sus investigaciones sobre carotenoides, flavinas y vitaminas A y B2; compartió el Nobel con el químico británico Walter Norman Haworth.

B₂⁷¹¹, en 1937, junto a Colin J. Morris, sintetizó la vitamina A⁷¹²; y, en 1938, contribuyó al aislamiento de la vitamina B₆ o piridoxina. La vitamina K, fitomenadiona o vitamina antihemorrágica, fue descubierta y aislada a partir de la alfalfa, en 1939, por el bioquímico danés Carl Peter Henrik Dam (1895-1976); el mismo año, Edward Adelbert Doisy (1893-1986) aisló la vitamina K a partir de harina de pescado en putrefacción⁷¹³.

La importancia de la vitamina B₁₂ como factor antianémico, se puso de manifiesto con su aislamiento, en 1948; ya se sabía que la inclusión de extractos hepáticos en las dietas curaba a los enfermos de anemia perniciosa, debía existir en el hígado algún principio antianémico; en 1948 dos grupos de investigadores, trabajando independientemente lograron aislarlo: se trata del grupo británico, dirigido por Lester E. Smith quienes consiguieron aislar la vitamina B₁₂ a partir de hígado de buey⁷¹⁴, y el grupo estadounidense dirigido por E L Rickes⁷¹⁵ que aisló la vitamina B₁₂ a partir de un cultivo de *Streptomyces griseus*⁷¹⁶; más tarde, en 1955, el químico escocés y profesor de bioquímica de la Universidad de Cambridge, Alexander Robertus Todd (1907-1997)⁷¹⁷, determinó la estructura de la vitamina B₁₂ mediante análisis con Rayos X.

Las patentes españolas de vitaminas

Emir Luis D'Asteck Callery

En relación con las vitaminas, Emir Luis D'Asteck Callery solicitó la protección de patentes para proteger tres procedimientos propios. El primero de ellos, solicitado en 1940, se refiere a "Un procedimiento que permite la obtención de la sal fosfoamónica de la vitamina C"⁷¹⁸. Para obtener la sal fosfoamónica de la vitamina C utiliza, como materia prima, hojas frescas de plantas de la familia de las Iridáceas, cuyo jugo es sometido a la acción del sulfato amónico SO₄(NH₄)₂ en una proporción del 25%; sobre la mezcla anterior añade ácido metafosfórico (PO₃H), que coagula la albumina vegetal presente en el jugo y que, con sulfato amónico, da lugar a un fosfato diamónico de la

⁷¹¹ Richard Kuhn fue distinguido con el Premio Nobel de Química en 1938, por sus trabajos sobre las vitaminas.

⁷¹² KUHN, Richard; MORRIS, Colin J.O. "Synthese von Vitamin A". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 70: 853-858. Weinheim, 1937.

⁷¹³ Ambos, Edward Adelbert Doisy y Carl Peter Henrik Dam, compartieron el Premio Nobel de Medicina de 1943, por sus trabajos sobre la vitamina K.

⁷¹⁴ SMITH, L. "Purification of anti pernicious anemia factors from liver". *Nature*, 161 (4095): 638-639. London, 1948.

⁷¹⁵ RICKES, E.L.; BRINK, N.G.; KONIUSZY, F.R.; WOOD, T.R.; FOLKERS, K. "Crystalline Vitamin B₁₂". *Science*, 107 (2781): 396-397. New York, 1948.

⁷¹⁶ RICKES, E.L.; BRINK, N.G.; KONIUSZY, F.R.; WOOD, T.R.; FOLKERS, K. "Comparative Data on Vitamin B₁₂ From Liver and From a New Source, *Streptomyces griseus*". *Science*, 108 (2814): 634-635. New York, 1948.

⁷¹⁷ En 1957, el Premio Nobel de Química recayó en Alexander Robertus Todd, en razón de sus trabajos sobre nucleótidos y coenzimas.

⁷¹⁸ AHOEPM, patente de invención 150.555, solicitada por veinte años por Emir Luis D'Asteck Callery, domiciliado en Madrid, Maldonado 25. La memoria en la que se describe y reivindica el procedimiento está redactada en un folio escrito a máquina por un solo lado, firmado en Madrid, el 5/10/1940, la patente se concedió el 17/04/1942 y fue publicada el 16/04/1943.

vitamina C contenida en el jugo vegetal, de fórmula: $\text{PO}_4\text{H}(\text{NH}_4)_2 + \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$. Esta sal queda en solución en el agua del jugo de la que se obtiene, por concentración posterior, mediante evaporación a baja temperatura o por precipitación de la sal formada.

000

De nuevo D'asteck Callery propondrá otro "Procedimiento de obtención de ácido ascórbico natural"⁷¹⁹. En este caso, la primera materia que utiliza son las bayas, hojas y tallos de la rosa silvestre, planta de la familia de las Rosáceas. Todas las partes citadas de la planta se reducen a pulpa, la cual es sometida a una presión adecuada y tratada posteriormente con sulfato amónico; a continuación se concentra y se filtra al vacío, añadiendo finalmente la misma cantidad en miligramos de ácido metafosfórico glacial igual a la riqueza en $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ que contenga cada centímetro cúbico del jugo extraído, para la obtención de ascorbatos y extracción del ácido ascórbico natural de la planta.

000

El tercer método relacionado con las vitaminas es presentado por D'Asteck Callery en abril de 1941; se trata de un "Procedimiento que permite la estabilización de soluciones vitamínicas por acción de compuestos antioxygenados"⁷²⁰. El procedimiento consiste en añadir, a las soluciones de vitaminas, cantidades pequeñísimas de cloruro de oro tri- o tetrahidratado. La acción antioxygeno de este compuesto químico es ya activa a la concentración de 1 mg por 1.000 cm^3 de agua y estabiliza las vitaminas oxidables, siendo suficiente una o dos gotas de una solución de cloruro de oro al uno por mil para evitar la oxidación de una solución de un gramo de vitamina en 100 cc de agua.

José Lorenzo Castelló Peiró

El valenciano José Lorenzo Castelló Peiró, considerando que su "Procedimiento de obtención de carotenos a partir de la corteza de naranjas o de su esencia por expresión"⁷²¹, reunía todos los requisitos determinados por la Ley de Propiedad Industrial, solicitó, en abril de 1941, la protección de una patente para garantizar sus derechos de explotación y de propiedad sobre el objeto de la invención.

Hasta el momento, casi toda la vitamina A disponible se obtenía a partir del aceite de los hígados de ciertos peces, y en estos aceites está mezclada con la vitamina D, no siendo posible su separación para los casos de avitaminosis únicas. La provitamina

⁷¹⁹ AHOEPM, patente de invención 152.607 solicitada a favor de Emir Luis D'Asteck Callery, sobre un procedimiento descrito y reivindicado en una memoria escrita a máquina, en una página, por una sola de sus caras; la solicitud se realizó el 28/04/1941, la patente se concedió el 27/07/1942 y quedó publicada el 16/04/1943.

⁷²⁰ AHOEPM, patente de invención 152.609, solicitado por Emir Luis D'Asteck Callery; también en este caso la descripción del procedimiento es corta: va redactada en una carilla de un folio escrito a máquina; se presentó el 28/04/1941, fue concedida el 22/07/1942 y se publicó el 16/04/1943.

⁷²¹ AHOEPM, patente de invención 152.537, solicitada, por veinte años y para el territorio español, por José Lorenzo Castelló Peiró, de nacionalidad española y residencia en Valencia [Valencia del Cid, calle del doctor Sumsi 22. La documentación requerida para iniciar la solicitud se presentó en el Registro el 16/04/1941, dentro del expediente se incluyó una memoria descriptiva del procedimiento de cinco hojas mecanografiadas, por una sola cara, a espacio doble; la patente fue concedida el 17/07/1942 y se publicó el 16/04/1943.

A, de idénticas propiedades terapéuticas, se había encontrado en la zanahoria y en diversas hojas, pero obtenerla de estas materias primas no era un procedimiento industrialmente rentable, debido a su bajo rendimiento.

El solicitante observó que, en la corteza de naranja, además del aceite esencial, se encuentra una elevada concentración de pigmentos como la clorofila y, especialmente, los carotenos, conocidos estos últimos con la denominación de ‘provitaminas A’. Dada la abundancia de naranjas en la región levantina y lo barato de la materia prima, el autor trató de obtener los carotenos, también llamados provitamina A, factor de crecimiento o factor antixeroftálmico, de un modo industrial, en cantidades más que suficientes y completamente separado de las otras vitaminas, utilizando estas fuentes.

Para ello parte de las cortezas de las naranjas, de las que extrae el aceite esencial, del cual se obtendrá el caroteno, siguiendo la siguiente técnica operatoria: extrae la esencia de naranja por presión⁷²²; la esencia es tratada con alúmina, agitada y dejada sedimentar; al líquido sobrenadante añade alcohol metílico diluido y, después, tierra adsorbente; agita y deja sedimentar; separa el líquido claro y repite la operación añadiendo, de nuevo, otra cantidad de la misma tierra. Reúne las pastas de las tres operaciones realizadas, agita con suficiente cantidad de terpenos y vuelve a separar el líquido, repite hasta que el disolvente salga incoloro. Reunidos todos los líquidos separados, se destilan al vacío, añadiéndose entonces suficiente cantidad de alcohol metílico para precipitar el caroteno; separa, a continuación, el metílico y añade nuevas cantidades de este, con separación subsiguiente. Al residuo insoluble se le adiciona cloroformo o tetracloruro de carbono para disolver el caroteno, con lo que queda este producto, el caroteno, en solución.

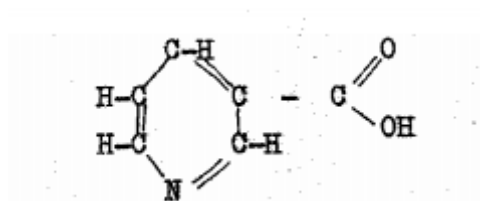
Enrique Ríos Suárez y Luis Rodríguez Suárez

Durante el mes de mayo de 1941, un par de solicitantes, Enrique Ríos Suárez y Luis Rodríguez Suárez, entregaron en el Registro una solicitud de patente que protegiera un “Procedimiento de fabricación del ácido nicotínico, o carboxilpiridínico, o vitamina P.P. o antipelagrica”⁷²³, de invención propia.

La invención objeto de la patente se refiere a un procedimiento para obtener vitamina B3, también conocida como niacina, ácido nicotínico, ácido carboxil-piridínico, vitamina P.P. o antipelagrosa; su fórmula, $C_6H_5NO_2$, estructuralmente se puede representar del siguiente modo:

⁷²² Si la materia prima es la corteza fresca, se extrae la esencia por expresión. Si se parte de la corteza seca, se extrae la esencia y provitaminas con disolventes del tipo del benzol, tricloruro de etileno o bencina, entre otros; por destilación fraccionada al vacío de esta solución, se separa el disolvente, con lo que nos queda la esencia integral.

⁷²³ AHOEPM, patente de invención 153.000, solicitada por Enrique Ríos Suárez y Luis Rodríguez Suárez, ambos residentes en Santiago de Compostela (Coruña). La memoria presentada reivindica y describe el procedimiento en cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara, está firmada en Madrid y entregada, junto con la solicitud, el 28/05/1941, la patente se concedió el 07/08/1942 y se publicó el 16/04/1943.



Es una vitamina de extraordinario interés, debido a sus propiedades terapéuticas sobre el aparato digestivo, en la prevención y el tratamiento de la pelagra, por su acción sobre el hígado, sobre el sistema cardiovascular y el buen funcionamiento del sistema nervioso. La pelagra es una enfermedad carencial por déficit de vitamina P.P. (prevención de la pelagra), que es conocida como la enfermedad de las tres 'd': dermatitis, diarrea y demencia.

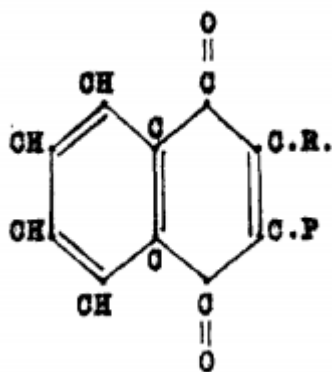
Hasta el momento de presentar esta patente, el ácido nicotínico se obtenía, casi exclusivamente, por oxidación de la nicotina extraída del tabaco; pero este era un procedimiento de malos rendimientos, debido al elevado precio de la materia prima y al pequeño porcentaje de ácido nicotínico obtenido; el rendimiento nunca era mayor del 3%.

Los solicitantes proponen un nuevo método para la obtención de esta vitamina, más barato y con mejores rendimientos. Según su técnica operatoria, sobre un recipiente conteniendo glicerina deshidratada se va añadiendo, poco a poco y bajo agitación continua, una mezcla de anhídrido fosfórico y fosfato amónico; se calienta a ebullición con refrigerante de reflujo durante varias horas, de esta reacción obtenemos 8 a 10 g de β -picolina o β -metilpiridina (C_6H_7N) por cada 100 g de glicerina empleada. La β -picolina se oxida hirviéndola a reflujo con una solución de permanganato potásico, obteniéndose la sal potásica del ácido nicotínico. Esta sal potásica se hace reaccionar con una solución acuosa de acetato de cobre, precipitando la sal cúprica que se separa por filtración. La sal cúprica es tratada con sulfuro de hidrógeno gaseoso, con lo que precipita sulfuro de cobre, quedando en la solución el ácido nicotínico que se cristaliza por evaporación del disolvente. El rendimiento es de unos 9 a 10 g. de ácido nicotínico por cada 100 g. de glicerina empleada.

Juan Miquel Quintilla

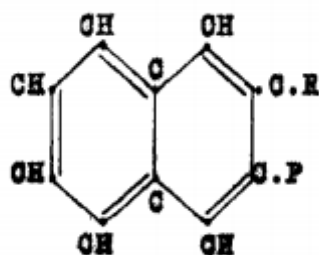
El 4 de julio de 1941 se presentó, en el Registro de la Propiedad Industrial, una solicitud de patente a favor de Juan Miquel Quintilla sobre un "Procedimiento para la obtención de naftoquinonas"⁷²⁴. Se trata de una invención cuyo objeto es la obtención de naftoquinonas de fórmula estructural:

⁷²⁴ AHOEPM, patente de invención 154.042, solicitada por Juan Miquel Quintilla, de nacionalidad española y residente en Barcelona. El procedimiento reivindicado se redacta en una memoria descriptiva de seis hojas foliadas y escritas por una sola cara, la memoria está firmada en Barcelona y entregada en Madrid el 4/07/1941, la patente fue concedida el 5/08/1942 y quedó finalmente publicada el 1/03/1943.

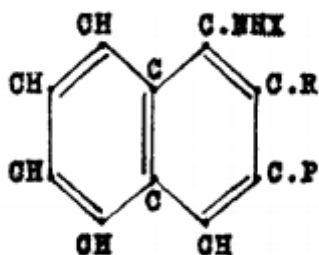


R y P pueden ser átomos de hidrógeno o radicales alcohilo sencillos o complejos (como metilo, etilo, fitilo, etc.), o radicales cicloalcohilo (como ciclopentilo, cicloexilo, etc.), o radicales hidroxilo, pudiendo ser R y P iguales o diferentes entre sí.

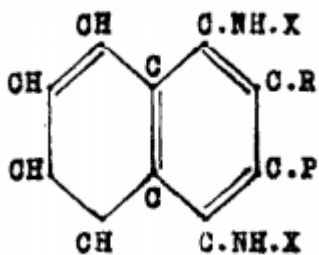
Dichas naftoquinonas pueden obtenerse bien por oxidación de compuestos del tipo:



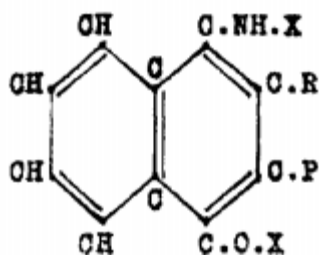
bien por oxidación de las monoaminas en 1 ó 4 con relación a R y P, o de sus derivados, de fórmula:



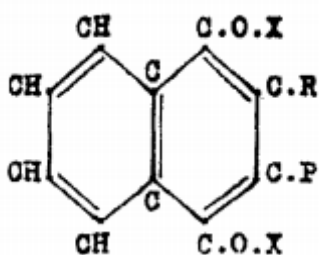
bien por oxidación de las diaminas en 1-4 con respecto a R y P o de sus acilderivados, de fórmula:



bien por oxidación de los aminonaftoles 1-4 con respecto a los sustituyentes R y P, o de sus acilderivados, de fórmula:



bien por oxidación de las hidroquinonas 1-4 con respecto a R y P, o de sus acilderivados, de fórmula:



Con el objeto de mejorar la comprensión del procedimiento, explica un caso práctico, a modo de ejemplo, para la obtención de la 2-metil-1,4-naftoquinona. El modo operativo se realizaría calentando una mezcla de 2-metilnaftalina en ácido acético, con anhídrido crómico; de la mezcla separa el precipitado y lo purifica por recristalización, obteniendo 2-metil-1,4-naftoquinona.

Aunque dentro de las naftoquinonas encontramos un gran número de compuestos con distintas propiedades, incluimos aquí esta patente por su relación con la vitamina K o vitamina antihemorrágica, cuya estructura deriva de la 2-metil-1,4-naftoquinona.

Álvaro Zugaza Bilbao

A finales de 1941, Álvaro Zugaza Bilbao introdujo en España “Un procedimiento para la obtención de dialquilamidas del ácido beta-piridin-carbónico”⁷²⁵; según este procedimiento, el ácido nicotínico o dietilamida del ácido beta-piridín-carbónico, puede obtenerse por reacción entre el anhídrido quinolínico y la dietil-amina, con posterior tratamiento del producto de la reacción.

Según la técnica operatoria se hierven, durante unas dos horas, tres partes de dietil-amina con una parte de anhídrido quinolínico; a continuación se somete la mezcla a destilación para eliminar el exceso de dietil-amina; el residuo que queda es calentado a 180° C, formándose un aceite amarillento, con desprendimiento de anhídrido carbónico y separación de dietil-amina. Este producto bruto, al ser sometido a

⁷²⁵ AHOEPM, patente de introducción 155.072, por diez años, solicitada a favor de Álvaro Zugaza Bilbao, residente en Burgos, calle del General Mola 27. La memoria en la que se describe el procedimiento consta de cuatro páginas, escritas a máquina, por una sola cara. La documentación se entregó el 22/11/1941; la patente se concedió un año después, el 14/11/1942 y su publicación data de 16/04/1943. El procedimiento era ya conocido en Alemania, donde había sido patentado (patente 441.707).

destilación fraccionada a presión reducida, proporciona la dietil-amida del ácido beta-piridin-carbónico, también denominado ácido nicotínico, niacina o vitamina B3.

Antonio J. Cruz y Compañía S.A.

Durante las Navidades de 1945, los responsables de la entidad *Antonio J Cruz & Cía. S.A.* hicieron entrega, en el registro de la Propiedad Industrial, de una solicitud de patente sobre “Un procedimiento de obtención de vitaminas y otras sustancias, de moléculas grandes o fácilmente descomponibles, de los aceites u otras grasas que las contengan”⁷²⁶. Según consta en la memoria, los solicitantes tenían previamente registrada otra patente de invención, por un “Procedimiento de obtención de vitaminas A y D de los aceites u otras sustancias grasas que los contengan”⁷²⁷. En esta ocasión tratan de aplicar este procedimiento a la obtención de otras vitaminas.

Para ello, los aceites o grasas de los que se parte, tanto si son una mezcla de sustancias naturales como de producción industrial, se someten a destilación; se disponen en forma de película delgada y son expuestos a la acción del calor en un recinto de alto vacío.

La película delgada se consigue por medio de una centrífuga que va dispuesta dentro del recinto sometido a un vacío elevado, la película delgada se forma, precisamente, en la zona del rotor de la centrífuga, que queda muy cerca de la superficie fría de condensación del destilado. La destilación se lleva a cabo en estos dispositivos y, en ellos, los aceites u otras sustancias que se destilen, pueden ser desgasificados previamente. Para mejorar el rendimiento, los autores aconsejan que las sustancias a destilar puedan incorporarse al destilador previamente calentadas, a una temperatura próxima a la de destilación.

Silvio Scherz Fell

Con fecha 10 de abril de 1946, Silvio Scherz Fell inició una solicitud de patente para proteger “Un procedimiento para aislar y preparar vitamina B concentrada”⁷²⁸.

Según relata el autor, la levadura y el salvado o cascarilla del arroz eran las principales fuentes del complejo vitamínico B; para su aislamiento, extracción y

⁷²⁶ AHOEPM, patente de invención 171.983, solicitada por la empresa *Antonio J. Cruz & Cía. S.A.*, con sede social en Madrid, Barquillo 8. La memoria descriptiva consta de tres páginas, escritas a máquina por una sola cara; fue entregada, junto con la documentación pertinente, el 28/12/1945, la patente se concedió al día siguiente, el 29/12/1945 y se publicó el 1/02/1946.

⁷²⁷ Los autores remiten a la patente 169.586; pero no hemos podido localizar el expediente de esta patente; sólo conocemos dos solicitudes de patentes formuladas por Antonio J. Cruz & Cía. S.A.: la que nos ocupa, patente 171.983, relativa a “Un procedimiento de obtención de vitaminas y otras sustancias, de moléculas grandes o fácilmente descomponibles, de los aceites u otras grasas que las contengan” y la patente 218.176, destinada a proteger un “Procedimiento perfeccionado para la obtención de zumos concentrados de frutas sin pérdida de su sabor original”.

⁷²⁸ AHOEPM, patente de invención 173.177, por veinte años, a nombre de Silvio Scherz Fell, residente en Madrid, calle Gaztambide 19. La patente, solicitada el 10/04/1946, fue concedida al día siguiente, el 11/04/1946, y publicada el 16/05/1946. El procedimiento para el que se reivindica la patente está redactado en una memoria descriptiva compuesta por cinco hojas, escritas a máquina por una sola cara.

concentración se venían utilizando distintos métodos, empleando distintos disolventes, rompiendo previamente las membranas envolventes, para lograr una extracción lo más completa posible, sea por plasmólisis, autólisis o digestión. De esta manera se obtenían extractos ricos, pero con muchas impurezas de arrastre, que precisaban de un tratamiento de limpieza y acondicionamiento.

Para solventar el problema de las impurezas, el solicitante considera que se puede llevar a cabo una extracción sencilla, sin destruir la estructura celular de la materia prima; para ello utiliza un disolvente (agua, alcohol u otros) como líquido de extracción, al que ha incorporado sustancias capaces de modificar el poder osmótico, tales como sales o compuestos orgánicos, como el azúcar; cuidando siempre de mantener determinados niveles de temperatura y de que el pH oscile entre una reacción neutra o un poco ácida, para garantizar la integridad de las vitaminas, ya que las vitaminas del complejo B, y especialmente la B1, son solubles en agua y se descomponen a temperaturas elevadas, sobre todo si el medio es alcalino.

Trabajando en recipientes de acero inoxidable exentos de metales agresivos, y bajo las condiciones citadas, el autor cree posible extraer vitamina B1 o aneurina a partir del salvado de arroz sin arrastrar impurezas, como grasas y aceites, que empeoran el buen gusto. El extracto se obtiene por lixiviación, repetida varias veces con el mismo líquido; después de la extracción se evapora al vacío el exceso de disolvente, para evitar de este modo el perjudicial efecto del calor sobre las vitaminas, llegándose hasta sequedad para obtener una masa, más o menos coloreada, que puede procesarse en forma de comprimidos, pastillas o tabletas con una concentración de entre un 5-10%.

Siendo la dosis diaria de vitamina B1 de 1-2 mg, según las recomendaciones, y como el extracto obtenido presenta una concentración de vitamina B1 de 10-15 mg/100 g, serían necesarios 10 g de preparado para satisfacer esta necesidad.

Manuel de Armijo Valenzuela

En el verano de 1946 se gestionó, a instancias de Manuel de Armijo Valenzuela, la solicitud de una patente sobre un “Procedimiento para la obtención de los constituyentes del complejo B, a partir de distintos tipos de levaduras”⁷²⁹.

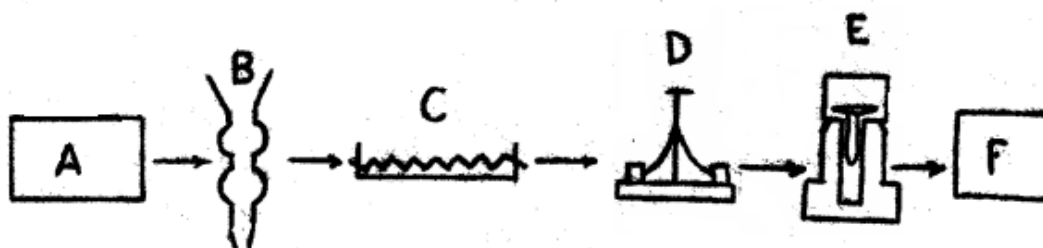
El complejo vitamínico B es muy utilizado con fines terapéuticos, se obtiene de productos naturales y en él van contenidas todas las vitaminas del grupo B, además de numerosos aminoácidos esenciales. El objeto de la patente consiste en la obtención de un extracto que contenga todos estos elementos, a partir de distintos tipos de levaduras; para ello somete a las levaduras a repetidas autólisis acuosas, seguida de sucesivas filtraciones y evaporación final de los líquidos acuosos, hasta obtener un extracto blando, que es secado en estufas con vacío para obtener extractos secos en los que se encuentran los aminoácidos y las vitaminas del grupo B.

⁷²⁹ AHOEPM, patente de invención 174.215, solicitada a favor de Manuel de Armijo Valenzuela, de nacionalidad española, residente en Madrid. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de cuatro páginas, escritas a máquina por una sola cara, firmada y entregada en Madrid, el 6/07/1946; la patente se concedió dos días más tarde, el 8/07/1946, y quedó publicada el 16/08/1946.

La autólisis puede llevarse a cabo en medio ácido o en medio neutro. Para acidular el medio de lisis se pueden utilizar tanto ácidos minerales como orgánicos, hidrácidos, oxidrácidos del azufre, nitrógeno, fósforo, etc. El extracto seco obtenido se acondiciona en latas o frascos bien cerrados, para evitar que se altere por la humedad.

Francisco Garrido Márquez

A comienzos de 1948, el industrial Francisco Garrido Manrique inició los trámites para proteger, por medio de una patente, un “Procedimiento de obtención de vitamina E (tocoferoles alfa y beta naturales) contenidos en la pepita del hueso de la aceituna (*Olea europea*) y sus variedades *regalis*, *viridula* y *pomiforme* y otras semejantes”⁷³⁰. El trabajo se realizó en las instalaciones de la empresa *Acapulco-Quintanilla* dedicada a la producción del aceite de oliva y el esquema operatorio se visualiza en el siguiente croquis:



A: almacén de huesos de aceitunas; B: quebrantador de huesos; C: separador de cáscaras y pepitas; D: molino de pepitas; E: prensa de extracción de aceite de pepitas; F: grupo extractor insaponificable (vitamina E).

En el procedimiento industrial se distinguen dos procesos, uno mecánico y otro químico. La primera fase, de tipo mecánico, trata de preparar la materia prima, los huesos de las aceitunas, para obtener sus pepitas; una vez conseguidas, estas se reducen, por molienda, a una pasta fina que, por prensado directo, origina un aceite de pepita. El aceite de pepita del hueso de las aceitunas se somete a una saponificación a reflujo, con sosa o potasa hidro-alcohólica; el saponificado obtenido es tratado, varias veces, con éter sulfúrico, que arrastra todos los insaponificables. El éter se separa por decantación fraccionada, separándose dos fracciones: una formada por el éter con los insaponificables y la otra constituida por un líquido oscuro que lleva el saponificado. La fracción constituida por el éter con los insaponificables se somete a destilación al vacío para separar por un lado el éter y por otro los insaponificables. El insaponificable separado se disuelve en el aceite de pipa originario para originar un preparado de vitamina E (tocoferoles alfa y beta) de aplicación directa, que el autor señala como fácilmente conservable y de gran estabilidad. El aceite de pipa actúa como disolvente y conservador de la vitamina E.

⁷³⁰ AHOEPM, patente de invención 181.774, solicitada por Francisco Garrido Márquez, residente en Granada, en la Avenida de Calvo Sotelo, 10 pral. El expediente de solicitud se inició el 20/01/1948, al día siguiente, el 21/01/1948 se concedió la patente; fue publicada el 16/02/1948. La memoria en la que se detalla el procedimiento consta de seis páginas escritas a máquina.

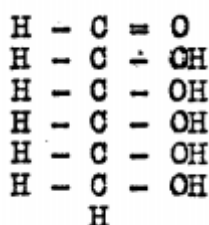
Las ventajas del método son, a juicio del solicitante, el dotar al mercado español de un producto terapéuticamente importante, evitándose el gasto de divisas de su importación; en su momento, la vitamina E no se producía en nuestro España. Por otro lado, se revalorizaría un producto de desecho, como son los huesos de las aceitunas, que no tenían más aplicación que la de combustible. Añade el autor que las posibilidades de producción del método son tan grandes, que España se convertiría en mercado internacional de dicho producto, sin posibilidad de competencia en el extranjero, con la ventaja añadida de que solo son necesarias materias primas nacionales.

Instituto Científico Folch

Durante el primer trimestre de 1948, la razón social *Instituto Científico Folch – Gimiso-Folch S.R.C.*, ubicada en Barcelona, solicitó una patente para proteger sus derechos sobre “Un nuevo método para la obtención de preparados vitamínicos”⁷³¹ de su propia invención.

El nuevo método para la preparación de estos complejos vitamínicos a base de vitaminas A, D y C, consiste en aportar al preparado vitamínico un tratamiento antioxidante protector de las citadas vitaminas, a base de sustancias dotadas de un gran poder reductor y que, además, aporten estabilidad durante la conservación y mejoren la absorción de las vitaminas en el tránsito digestivo.

Estas sustancias reductoras son azúcares monosacáridos, como la glucosa, o disacáridos, como la sacarosa o la galactosa. La glucosa es una hexosa cuya fórmula estructural es:



donde el primer grupo H-C=O es el reductor; el cual, con el oxígeno, pasa de aldehído a ácido, aprovechando su afección por el oxígeno para proteger y conservar las vitaminas.

Teniendo en cuenta que la destrucción de las vitaminas se produce, principalmente, en medios alcalinos, al preparado vitamínico se le añade, además, un compuesto de un grado ligero de acidez, como el ácido cítrico, para proteger a las vitaminas de la alcalinidad de los jugos alcalinos del trayecto digestivo.

Según el esquema operativo, las manipulaciones se realizan a una temperatura inferior a 40º C; en recipientes adecuados se mezclan tres partes de sacarosa por una de glucosa, a la mezcla homogénea se le añaden 500.000 U. de vitamina A, 50.000 U. de vitamina D y 1 g de vitamina C; cuando todo queda homogéneamente mezclado, se añade 1 g de ácido cítrico. Se trabaja la masa resultante hasta formar una pasta

⁷³¹ AHOEPM, patente de invención 182.744, reivindicada por la entidad *Instituto Científico Folch – Gimiso-Folch S.R.C.*, instalada en Guillermo Tell 57 de Barcelona. Las explicaciones sobre su procedimiento están recogidas en una memoria descriptiva de ocho páginas que fue entregada, junto con la documentación requerida, el 5/03/1948, la patente se concedió al día siguiente, 6/03/1948 y se publicó el 1/05/1948.

estirable, que después se trocea en pequeños pedazos para obtener preparados multivitamínicos en forma de caramelos de fácil ingestión y de gusto agradable.

Guillermo Gefaell Gorostegui

El solicitante, Guillermo Gefaell Gorostegui, reivindicó en junio de 1948, la protección de una patente sobre un “Procedimiento para la preparación de extractos y soluciones a base de vitamina H, de efecto estable”⁷³².

La carencia o el déficit de vitamina H o alfa-biotina, produce enfermedades y alteraciones en la epidermis, como inflamaciones cutáneas, caída del cabello y formación de caspa. La vitamina H, por tanto, se utiliza para el tratamiento de la piel. Con este procedimiento, su autor asegura poder obtener vitamina H de un modo económico y a escala industrial; para ello utiliza materias primas vegetales o animales que contengan alfa-biotina, tales como yema de huevo o levaduras; sobre ellas agrega agua para obtener soluciones acuosas a las que, después de acidularlas, somete a una digestión por medio de fermentos como la pepsina, con el objeto de destruir los componentes proteínicos y albuminosos H-vitamínicos. Una vez acabada la digestión artificial, neutraliza y filtra, hasta lograr que las soluciones recogidas queden claras. Las restantes sustancias proteínicas y albuminosas que quedaran, se precipitan con métodos conocidos, a continuación separa el precipitado filtrando de nuevo.

Con objeto de estabilizar el concentrado de vitamina H obtenido, le adiciona lycopina o sustancias con efecto de lycopina, como el jugo de tomates, para conseguir que los extractos y soluciones de vitamina H conserven su eficacia durante varios años. Después evapora el concentrado hasta que un litro del extracto mezclado con alcohol contenga unos veinte millones de unidades de sacaromices. Considerando que la vitamina H es muy activa (aún eficaz en diluciones de 1:400 mil millones), con un solo litro de este extracto estable de vitamina H, el autor declara poder elaborar de 100 kg a 200 kg de preparados farmacéuticos con efectos terapéuticos o cosméticos.

José A. Serrallach Juliá

Despertando el año 1951, el químico José Antonio Serrallach Juliá solicitó la protección de una patente para asegurar sus derechos sobre “Un procedimiento para la obtención de un compuesto vitamínico”⁷³³, de invención propia. Concretamente se trata de obtener preparados de vitamina D de alta eficacia, con los que se pretende ajustar la dosis a los requerimientos fisiológicos y con los que lograr un total aprovechamiento de la dosis.

⁷³² AHOEPM, patente de invención 184.117, solicitada a favor de Guillermo Gefaell Gorostegui, domiciliado en Madrid, calle Santa Teresa 6. En una memoria de cuatro hojas, escritas por una sola cara, el inventor describió su procedimiento, entregando la solicitud de patente, en el Registro de la Propiedad Industrial, el 15/06/1948; al día siguiente, 16/06/1948, se concedió la patente, que fue publicada el 16/10/1948.

⁷³³ AHOEPM, patente de invención 196.044, solicitada por José Antonio Serrallach Juliá, de nacionalidad española y residencia en Barcelona, Travesera de Gracia 51. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria de cinco páginas que se presentó, junto con la solicitud, el 8/01/1951; la patente se concedió al día siguiente, el 9/01/1951 y se publicó el 16/02/1951.

El procedimiento operativo consiste en tomar 40.000 U.I. de vitamina D y disolverlos en aceite de hígado de bacalao, en proporciones apropiadas para completar 1,5 cm³. La absorción de la vitamina liposoluble se efectúa por la emulsificación de las grasas; para mejorar esta absorción, considera que la presencia de un emulsionante colerético-colagogo, como el ácido cólico, asegura la presencia de los ácidos biliares que se encargan de emulsionar las grasas, mejorando su ingestión.

En el momento de la administración por vía oral, primero se toma el granulado de ácido cólico en ayunas, que vacía la vesícula y favorece la asimilación completa de la vitamina D que, en forma de solución oleosa en aceite de hígado de bacalao, se toma a continuación. Con esta pauta se consigue, según el autor, una absorción intestinal completa y se mejora la relación dosis-efecto, evitando sobredosificaciones y sus efectos adversos: anorexia, vómitos, diarrea, descalcificación ósea y calcificación de tejidos blandos.

Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A. (FAES)

Comenzando el año 1951, los representantes de la empresa *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.* entregaron, junto con la memoria descriptiva, una solicitud de registro de una patente de invención por un procedimiento relativo a unas “Mejoras en la obtención de preparados vitamínicos”⁷³⁴.

El objetivo es la preparación de complejos polivitamínicos formados por una mezcla de vitaminas liposolubles e hidrosolubles, caracterizado porque se obtiene la suspensión de las vitaminas A, B, C y D y nicotinamida en un vehículo apropiado, que puede ser un polialcohol graso (como el glicerol o el propilenglicol), favoreciéndose la suspensión por la adición de oxi-ácidos alifáticos del tipo de los ácidos láctico, tartárico y cítrico entre otros, al conjunto anterior se le añade una solución de pectina, que tiene la propiedad de formar soluciones coloidales estables, por sus propiedades hidrofílicas y emulsionantes. El producto conseguido es sometido a la acción de un molino coloidal de alto rendimiento, a una determinada temperatura, para obtener un líquido transparente y miscible con el agua y líquidos acuosos en forma de suspensiones coloidales con apariencia de soluciones verdaderas.

Estos compuestos líquidos, de poca viscosidad, permanecen estables tras un prolongado almacenamiento, no inferior a dos años y, gracias al proceso de molienda, pueden ser mezclados posteriormente con líquidos acuosos originando soluciones de tipo coloidal, en las que la fase dispersa queda imperceptible, dando apariencia de soluciones verdaderas, manteniendo la estabilidad, las propiedades terapéuticas y la potencia vitamínica.

Según las condiciones del método operatorio: la cantidad de pectina contenida en el preparado se encuentra entre un 0,5 y un 3%. Los concentrados vitamínicos A y D que se emplean en el procedimiento pueden tener un origen natural o sintético. El tratamiento final en el molino coloidal de alto rendimiento se realiza a temperaturas

⁷³⁴ AHOEPM, patente de invención 196.598, solicitada a favor de la *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.*; el procedimiento se presentó descrito en una memoria de siete páginas, presentada el 17/02/1951; dos días más tarde, el 19/02/1951, se concedió la patente, fue publicada el 1/04/1951.

comprendidas entre 40º - 80º C y se utiliza el tiempo necesario para reducir a la mitad la viscosidad de la solución primitiva, expresada en centipoises. Este proceso de molienda, objeto de la patente, permite obtener preparaciones vitamínicas con características de coloide hidrofílico, capaces de mezclarse con agua o disoluciones acuosas originando líquidos transparentes con apariencia de soluciones verdaderas,

Cristobal S. Martín Pérez

Recogemos otra solicitud de patente sobre “Un procedimiento de extracción de vitamina A de hígados de peces”⁷³⁵, reivindicado en el mes de diciembre de 1952, a demanda de Cristobal S. Martín Pérez.

Como materia prima para la extracción de aceites ricos en vitamina A, se utilizaron hígados de peces. Los hígados y vísceras de peces son una fuente natural de estos aceites, pero su composición varía de unos animales a otros, relacionando el contenido graso y el vitamínico, el autor distingue tres grupos de hígados:

1º- Hígados ricos en aceite y en vitamina A, como los del tiburón: 30-60% de aceite de concentración vitamínica de 50.000 a 150.000 U/g.

2º- Hígados ricos en aceite y pobres en vitamina A, como los del bacalao: 40-60% de aceite de concentración de 2.000 a 6.000 U/g.

3º- Hígados pobres en aceite y ricos en vitamina A, como los de los atunes, pez espada o cachalote: 4-20% de aceite de concentración de 100.000 a 800.000 U/g.

Los procedimientos de extracción que se han venido llevando a cabo han ido variando desde procesos de digestión alcalina, seguida de separación mecánica del aceite (proceso realizado con los hígados del primer grupo y que rinde un aprovechamiento en vitamina A de entre 75-87%), pasando por técnicas de digestión con agua y posterior separación mecánica del aceite por centrifugación (técnica utilizada con los hígados del segundo grupo y que aporta un rendimiento en aceite de casi el 90%).

En España, los hígados utilizados son los de los peces de nuestra zona, pertenecientes al tercero de los grupos señalados y que constituyen nuestra fuente principal de vitamina A natural. Sin embargo, esta materia prima es la que peor se adapta a los procesos de extracción en uso, ya que tanto la digestión con agua, como la digestión alcalina, e incluso la digestión enzimática en medio ácido, incluso si en la extracción se utilizan glicéridos como disolvente de la vitamina A, solamente aportan pobres resultados, obteniéndose aceites cuya concentración en vitamina A es inferior o igual a la del aceite de hígado original, requiriendo además de procesos de refinación y elevación de la concentración vitamínica, que encarecen el procedimiento hasta el punto que resulta ruinoso. Por estos motivos, el solicitante presenta un procedimiento con el que, a su juicio, se consigue un elevado rendimiento de extracción, un aceite de

⁷³⁵ AHOEPM, patente de invención 206.741, solicitada a favor de Cristobal S. Martín Pérez, con domicilio en Madrid, en la calle Modesto Lafuente 49. La solicitud de patente se acompañó con una memoria descriptiva del procedimiento, redactada en siete páginas, que fue entregada el 12/12/1952, el trámite de concesión de la patente no se hizo efectivo hasta el 17/03/1954, quedando publicada la concesión el 1/05/1954.

concentración vitamínica de 2 a 5 veces superior a la del aceite original; la vitamina A conseguida está en forma de éster y, simultáneamente, con el proceso de extracción se consiguen los de concentración y refinación.

Según la técnica operatoria, las vísceras, fundamentalmente de atún o pez espada, son lavadas con agua para eliminar impurezas, antioxidantes y conservantes, después son desintegradas mecánicamente y, a la masa obtenida, se le adiciona una determinada cantidad de álcali cáustico sólido, como potasa cáustica o sosa cáustica en escamas, que a temperatura ambiente provoca una profunda hidrólisis del material, liberando los aceites; una vez digerido el material se mezcla con una harina vegetal pobre en grasa (harina de trigo o harina de germen de trigo desengrasada entre otras) y, a continuación, la mezcla se extrae con un disolvente orgánico: éter etílico, éter de petróleo, benzol, butanona y, preferentemente, tricloroetileno y dicloroetileno, a temperatura ambiente. Los aceites obtenidos con este procedimiento son aceites neutros refinados y concentrados en vitamina A.

Patronato Juan de la Cierva de Investigación Técnica (CSIC)

El Patronato ‘Juan de la Cierva’ de Investigación Técnica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se fundó con la función de proporcionar conocimientos e innovaciones tecnológicas a las empresas industriales, con el fin de mejorar y optimizar su producción. Su trabajo de investigación se plasma a través de publicaciones y patentes, en esta línea se presenta “Un procedimiento de obtención de un concentrado de vitamina E del aceite de germen de arroz y demás semillas que la contengan”⁷³⁶, fruto de la investigación desarrollada en sus instalaciones.

Las técnicas propuestas, hasta ese momento, para la obtención industrial de vitamina E, utilizaban como materia prima el aceite de germen de trigo, del que, en un primer momento, separaban la fracción insaponificable, este era seguido de una purificación para su enriquecimiento en tocoferoles, con lo que se obtenía un concentrado lo suficientemente rico para su empleo en farmacia y que constituye un buen material para la obtención de la vitamina E pura.

Considerando que, aunque con un contenido en vitamina E más pobre, el germen de arroz, dada su gran producción en España, también podría ser una buena fuente para la obtención de aceites con contenido suficiente en vitamina E⁷³⁷, comprobaron, mediante análisis químicos propios, la existencia de la vitamina E en el aceite de germen de arroz español. Los solicitantes proponen un método sencillo y

⁷³⁶ AHOEPM, patente de invención 208.077, solicitado por el *Patronato ‘Juan de la Cierva’ de Investigación Técnica*, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con domicilio en Madrid, calle de Alcalá 95. El procedimiento se detalla en una memoria descriptiva, redactada en cuatro hojas, mecanografiadas por una sola cara, con ochenta y siete líneas; la solicitud de patente se presentó en el Registro, en Madrid, el 3/03/1953; la patente se concedió el 29/05/1953 y la resolución se publicó el 1/07/1953.

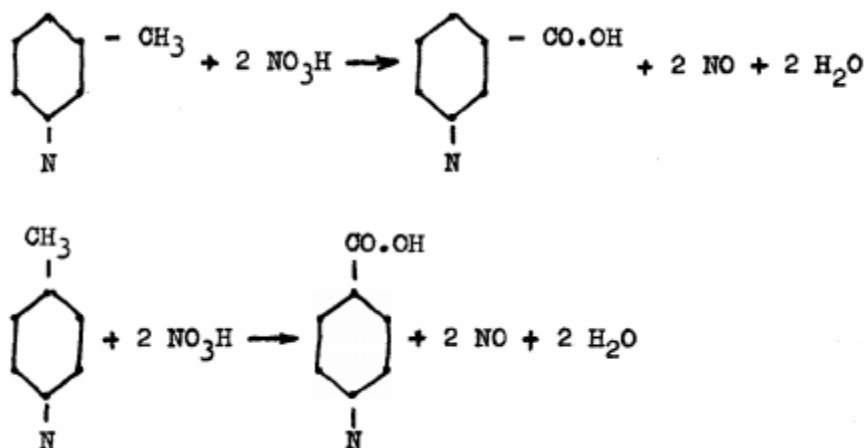
⁷³⁷ Según figura en el expediente de la memoria, el contenido en vitamina E en el aceite de germen de arroz fue demostrado, en 1935, por los trabajos de Sei-ichi Ueno y colaboradores, quienes, por destilación del aceite en alto vacío, obtuvieron vitamina E, a la que caracterizaron por su espectro de absorción. En la misma época, Hang Kimm y L. Schiopa describieron la actividad de la vitamina E de dicho aceite.

aplicable a aceites de bajo contenido vitamínico, que consiste en la transesterificación del aceite con alcohol etílico, utilizando ácido sulfúrico SO_4H_2 , como catalizador; a continuación se neutraliza con carbonato bárico, CO_3Ba , y se filtra; se sigue con una destilación para eliminar el alcohol no reaccionado. De las dos capas que resultan, la parte aceitosa se purifica por lavado con una solución saturada de cloruro sódico o sal común y se enfría a 5°C para que precipiten los esteroides, los cuales son separados por centrifugación a baja temperatura. A continuación, los esteres son destilados en vacío hasta agotamiento y, el residuo no destilado, es un concentrado de vitamina E que puede purificarse por disolución en un peso igual de acetona anhidra, mantener a menos de 5°C para que precipiten los esteroides, los cuales son separados por filtración a baja temperatura. El líquido filtrado, una vez eliminado el disolvente, presenta una coloración rojiza y contiene, aproximadamente, un 10% de vitamina E, con un rendimiento sobre vitamina E próximo al 91%.

Antonio Bulbena Sanz, Antonio Sanz de Bremond y Mira, Casimiro de Dalmau Casals

De la mano de tres solicitantes catalanes, se reivindican los derechos de explotación sobre “Un procedimiento para la obtención de ácidos piridin-carboxílicos”⁷³⁸, desarrollado en el extranjero, pero aún no conocido ni aplicado en España.

El objeto de la patente es la obtención de ácidos piridin-carboxílicos, en concreto el ácido nicotínico (ácido 2-piridin-carboxílico), también conocido bajo las denominaciones de niacina, vitamina B3 o vitamina PP o antipelagrosa, y el ácido isonicotínico (ácido 3-piridin-carboxílico). Estos ácidos se pueden obtener, bien por la oxidación de las alquil-piridinas o la quinoleína por tratamiento con ácido nítrico al 10% - 60%, a 150°C , obrando en autoclave a alta presión y a 250°C , según el esquema:

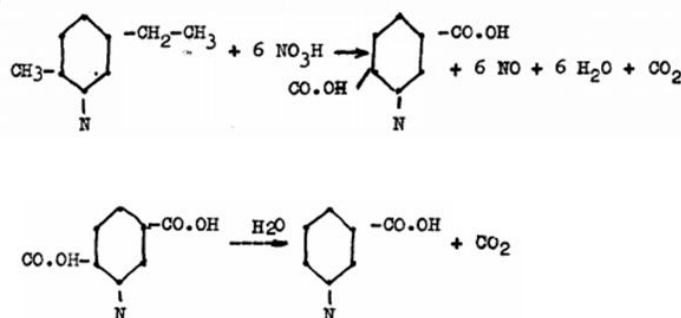


Las alquil-piridinas más utilizadas para la obtención de estos ácidos son: para la obtención del ácido nicotínico por oxidación con ácido nítrico, la 2-metil-piridina, la 2-

⁷³⁸ AHOEPM, patente de introducción 234.086, reivindicada por Antonio Bulbena Sanz, Antonio Sanz de Bremond Mira y Casimiro de Dalmau Casals, los tres de nacionalidad española y domiciliados en Barcelona, en la calle Aribau 29, Balmes 57 y Aragón 271, respectivamente. Exponen el procedimiento, para el que reivindican su derecho de explotación en España, en una memoria de cinco hojas, presentada junto con la solicitud, el 27/02/1957; la patente fue concedida el 25/03/1957 y se publicó el 1/06/1957.

etil-piridina y la 2-metil-5-etil-piridina; para la obtención del ácido isonicotínico por oxidación con ácido nítrico, la 3-metil-piridina, la 3-etil-piridina, la 1-3-dimetil-piridina y la 1-3-5-trimetil-piridina.

También se pueden obtener estos ácidos por descarboxilación de ácidos piridín-dicarboxílicos o piridín-tricarboxílicos, pasándolos a piridín-monocarboxílicos en medio acuoso, a 150° C, y acabando en autoclave a alta presión, a 250° C, según el esquema:



Los ácidos principalmente usados son: para la obtención del ácido nicotínico por descarboxilación, el ácido isocincomérico (ácido 2-5-piridín-dicarboxílico) y el ácido quinólico (ácido 1-2-piridín-dicarboxílico); para la obtención del ácido isonicotínico por descarboxilación, el ácido lutidínico (ácido 1-3-piridín-dicarboxílico) y el ácido colidínico (ácido 1-3-5-piridín-tricarboxílico).

Juan Abelló Pascual

El empresario farmacéutico Juan Abelló Pascual, también se interesó en la producción de vitaminas presentando, en 1957, una solicitud de patente para proteger un invento propio sobre un "Procedimiento para producir vitamina B12"⁷³⁹.

La vitamina B12 o cianocobalamina es una vitamina esencial para el tratamiento de la anemia megaloblástica o anemia perniciosa en los seres humanos, también se ha utilizado, mezclado con los piensos y alimento del ganado, para favorecer el crecimiento de aves, perros, cerdos, y otros animales.

Hasta el momento de presentars esta patente, esta vitamina se había aislado a partir de vísceras de animales, como hígados o riñones, así como de determinados peces. Posteriormente se demostró que cepas de distintos microorganismos, como *Torula*, *Eremothecium*, *Streptomyces*, *Bacillus* y *Mycobacterium*, presentaban la capacidad de biosintetizar la vitamina B12. Sin embargo, hasta ese momento, en las cepas conocidas de *Actinoplanes* no se había demostrado esta capacidad de síntesis de B12, no obstante, se encontró una cepa especial de *Actinoplanes subtropicalis*, la cepa *novo*, capaz de biosintetizar vitamina B12 sin necesidad de añadir una fuente de iones cobalto al medio de cultivo. La vitamina B12 es un complejo ciano-cobalto; la cepa *novo*

⁷³⁹ AHOEPM, patente de invención 236.386, solicitada a favor de Juan Abelló Pascual, con domicilio en Madrid, calle Vinaroz 5. Las explicaciones sobre el procedimiento se explican en una memoria descriptiva de quince hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara, que fue entregada, junto con la solicitud de patente, el 5/07/1957; la patente se concedió el 30/09/1957 y se publicó el 1/01/1958.

citada posee también la capacidad de convertir enzimáticamente los glucósidos B a cianuro, lo que posibilita la conversión de cobalamina en ciano-cobalamina.

El objetivo de este procedimiento es obtener cianocobalamina o vitamina B12 por síntesis, a partir de un cultivo de la cepa *novο* del *Actinoplanes subtropicalis*, microorganismo aislado de sedimentos recogidos en el río Amazonas. Las técnicas de cultivo, en este caso, son similares a las que se utilizan en la producción de antibióticos y se lleva a cabo en tanques de fermentación de acero inoxidable, dotados de aireación, agitación mecánica, regulación de presión y ritmo de aire, así como de dispositivos de caldeo y de refrigeración; en ellos se prepara un cultivo de la cepa *novο* del *Actinoplanes subtropicalis*, en cuyo caldo, además de los nutrientes y factores de crecimiento del citado microorganismo, se añaden sales de níquel y fuentes de amígdalina. Controlando temperaturas, presiones, pH, y maniobras como agitación y aireación, entre otras variables, se consigue la biosíntesis enzimática de vitamian B12, la cual es posteriormente cristalizada por métodos ya conocidos.

El autor señala que se ha observado, en el curso de varios ensayos-rutina, que no es necesaria la adición de cobalto al medio, siempre que se sustituya con una fuente de níquel, para la producción de vitamina B12. En el caldo obtenido con el crecimiento del *Actinoplanes subtropicalis*, se fue siguiendo la conversión del níquel en cobalto, mediante técnicas de espectrofotometría de llama, comprobándose que un descenso en la concentración de níquel se acompañaba con un aumento paralelo en la concentración de cobalto, observándose que esta transformación solamente se produce en presencia de células en crecimiento activo, lo que induce a pensar que hay una reacción enzimática catalizada.

También se ha comprobado que el citado organismo tiene capacidad para producir enzimáticamente cianuro a partir de los glucósidos beta. Esta reacción se produce gracias a dos enzimas extracelulares, la β -glucosidasa y mandelonitrilasa, la primera de las cuales hidroliza los β -glucósidos, tales como la amígdalina, a mandelonitrilo, sobre el que actúa la enzima mandelonitrilasa para dar lugar al ácido hidrocianico, necesario para convertir la cobalamina producida en cianocobalamina, sin necesidad de añadir fuente alguna de iones cianuro. Como fuente de amígdalina se emplearon almendras amargas trituradas, así como hojas de plátano secas y trituradas.

La vitamina B12 o cianocobalamina producida se midió mediante una modificación del procedimiento de valoración turbidimétrica de Ekeggs, utilizando *Lactobacillus leichmannii*, como organismo test y vitamina B12 cristalina (*Cobione-Merck & Co.*) como estándar. Por medio de este procedimiento se constató que, cuando no se añadía amígdalina al medio de cultivo, disminuía notablemente la producción de vitamina B12; esta disminución era debida, según estimación del investigador, a la falta del ión cianuro, lo que quedó demostrado por ensayos en los que se comprobó que, cuando se añadía amígdalina al medio, la producción de vitamina B12 era la misma que cuando lo que se añadía al medio era cianuro potásico en lugar de la amígdalina.

Para cotejar que el principio activo contenido en el extracto obtenido era vitamina B12, se preparó un ensayo con pollitos nacidos de huevos puestos por gallinas alimentadas con una dieta deficiente en vitamina B12. Con estos pollitos se hicieron tres grupos: al primero se le incorporó en la dieta un concentrado del caldo obtenido por las *Actinoplanes subtropicalis* cepa *novο*, rico en vitamina B12 (unos 40 mg de

cianocobalamina por kilo de sólido recuperado), se puso en el pienso un concentrado conteniendo una proporción de 2 microgramos de vitamina B12 por 100 g de pienso; al segundo grupo no se le aportó ningún elemento en su dieta y al tercer grupo se le alimentó con una dieta enriquecida con vitamina B12 estándar. Los animales del primer grupo llegaron a alcanzar un peso de 495 g, los del segundo solo 250 g y los del tercero unos 415 g de media.

Rodrigo Garci-Alejo del Valle

Ya de 1959, recogemos otra memoria sobre un “Nuevo procedimiento para la consecución de una asociación de cianocobalamina a las sales orgánicas de calcio”⁷⁴⁰, para el que se solicita la protección de una patente a favor de Rodrigo Garci-Alejo del Valle.

La asociación de cianocobalamina y sales orgánicas de calcio era inédita, y es a ella a la que se deica el procedimiento patentado. Se parte de una solución de calcio de entre el 8-12%, a la que se añade otra solución de vitamina B12, asociación que ha de realizarse a la temperatura óptima de 50 - 60°C. El pH de la solución de calcio será de 6,7 para que, al mezclarse con la solución de vitamina B12, actúen como un *buffer* o tampón estabilizador de la vitamina B12, que permanecerá estable aún cuando esta sea calentada a temperaturas superiores a 200° C. Ambas soluciones son filtradas por placa de vidrio y, una vez estabilizada la solución de calcio, se le añade la solución de vitamina B12. Pueden agregarse otras sales de calcio, principalmente el gluconato de calcio que actúa como un gran estabilizador, también lactato de calcio, levulinato de calcio, glucoheptonato de calcio, galactolactato de calcio, todas forman igualmente un tampón estabilizador de la vitamina B12.

Para preparar la solución de vitamina B12, el autor procede del siguiente modo: sobre agua destilada, exenta de pirógenos y aireada por hervido durante 30 minutos, sigue un proceso de enfriamiento hasta 50° C, alcanzada esta temperatura, añade cianocobalamina, verifica que el pH de la solución sea de 6,0 con relación a la solución de calcio y, en este punto, une ambas soluciones: la de cianocobalamina y la solución de calcio; al unir las, el pH final será de 6,2-6,5, alcanzándose en este momento la estabilización de la B12 por actuar el calcio como tampón. Acabada la mezcla y estabilizada la vitamina B12, se envasa en ampollas de vidrio neutro que se cierran inmediatamente y se esterilizan en autoclave con vapor fluente.

La mezcla calcio-B12 obtenida puede asociarse a otros productos como antibióticos, sulfamidas, hidracidas o isoniácidas entre otros y mezclarse en el momento de su utilización sin que se alteren las cualidades de ninguno de los preparados señalados, ya que las soluciones de calcio con vitamian B12 constituyen, como ya se dijo, un *buffer* o tampón estabilizador inalterable.

⁷⁴⁰ AHOEPM, patente de invención 247.522, solicitada por Rodrigo Garci-Alejo del Valle, con domicilio en Madrid, calle Jorge Juan 102. El proyecto se describe en una memoria de siete hojas, escritas a máquina por una sola cara; junto a la solicitud, se presentó en el Registro el 24/02/1959; la patente se concedió el 15/04/1959 y se publicó el 16/06/1959.

Las patentes españolas sobre vitaminas: tablas

La revisión llevada a cabo en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, durante el periodo de tiempo objeto de estudio, nos ha permitido recoger veinte patentes cuyo contenido está relacionado con las vitaminas:

Vitaminas				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
D'Asteck Callery, Emir Luis	Madrid	150.555	Un procedimiento que permite la obtención de la sal fosfo-amónica de la vitamina C	Invencción
Castelló Peiró, José Lorenzo	Valencia	152.537	Un procedimiento de obtención de carotenos, a partir de la corteza de naranjas o de su esencia por expresión	Invencción
D'Asteck Callery, Emir Luis	Madrid	152.607	Un procedimiento de obtención del ácido ascórbico natural	Invencción
D'Asteck Callery, Emir Luis	Madrid	152.609	Un procedimiento que permite la estabilización de soluciones vitamínicas por acción de compuestos anti-oxigenados	Invencción
Ríos Suárez, Enrique; Rodríguez Suárez, Luis	Santiago de Compostela (La Coruña)	153.000	Procedimiento de fabricación del ácido nicotínico, o carboxil-piridínico, o vitamina P.P o antipelágrica	Invencción
Miquel Quintilla, Juan	Barcelona	154.042	Procedimiento para la obtención de naftoquinonas	Invencción
Zugaza Bilbao, Álvaro	Burgos	155.072	Procedimiento de obtención de dialquilamidas del ácido beta-piridin-carbónico	Introducción
Antonio J. Cruz y Compañía S.A.	Madrid	171.983	Un procedimiento de obtención de vitaminas y otras sustancias de moléculas, grandes o fácilmente descomponibles, de los aceites u otras grasa que contengan	Invencción
Scherz Fell, Silvio	Madrid	173.177	Un procedimiento para aislar y preparar vitamina B concentrada	Invencción
Armijo Valenzuela, Manuel de	Madrid	174.215	Un procedimiento de obtención de los constituyentes del complejo B, a partir de distintos tipos de levadura	Invencción
Garrido Márquez, Francisco	Granada	181.774	Procedimiento de obtención de vitamina E (tocoferoles alfa y beta naturales), contenida en la pepita del hueso de aceituna (<i>Olea europea</i>) y sus variedades <i>regalis</i> , <i>viridula</i> y <i>pomiforme</i> , y otras semejantes	Invencción
Instituto Científico Folch	Barcelona	182.744	Un nuevo método para la obtención de preparados vitamínicos	Invencción
Gefael Gorostegui, Guillermo	Madrid	184.117	Procedimiento para la preparación de extractos y soluciones a base de vitamina H de efecto estable	Invencción
Serrallach Juliá, José A.	Barcelona	196.044	Un procedimiento para la obtención de un compuesto vitamínico	Introducción
Fábrica Española de Productos Químicos y	Vizcaya-Bilbao	196.598	Mejoras en la obtención de preparados vitamínicos	Invencción

<i>Farmacéuticos S.A</i>				
Martín Pérez, Cristóbal S.	Madrid	206.741	Un procedimiento de extracción de vitamina A de hígados de peces	Invencción
<i>Patronato 'Juan de la Cierva' (CSIC)</i>	Madrid	208.077	Un procedimiento de obtención de un concentrado de vitamina E del aceite de germen de arroz y demás semillas que la contengan	Invencción
Bulbena Sanz, Antonio; Sanz de Bremond y Mira, Antonio; Dalmau Casals, Casimiro de	Barcelona	234.086	Un procedimiento para la obtención de ácidos piridín-carboxílicos	Introducción
Abelló Pascual, Juan	Madrid	236.386	Procedimiento para producir vitamina B12	Invencción
Garci-Alejo del Valle, Rodrigo	Madrid	247.522	Nuevo procedimiento para la consecución de una asociación de cianocobalamina a las sales orgánicas de calcio	Invencción

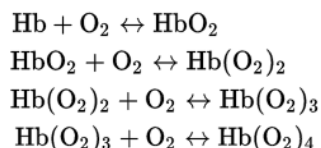
Vitaminas				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
D'Asteck Callery, Emir Luis	150.555	05/10/1940	17/04/1942	01/06/1942
Castelló Peiró, José Lorenzo	152.537	16/04/1941	17/07/1942	16/04/1943
D'Asteck Callery, Emir Luis	152.607	28/04/1941	22/07/1942	16/04/1943
D'Asteck Callery, Emir Luis	152.609	28/04/1941	22/07/1942	16/04/1943
Ríos Suárez, Enrique; Rodríguez Suárez, Luis	153.000	28/05/1941	07/08/1942	16/04/1943
Miquel Quintilla, Juan	154.042	04/07/1941	05/08/1942	01/03/1943
Zugaza Bilbao, Álvaro	155.072	22/11/1941	14/11/1942	01/03/1943
<i>Antonio .J. Cruz y Compañía S.A.</i>	171.983	28/12/1945	29/12/1945	01/02/1946
Scherz Fell, Silvio	173.177	10/04/1946	11/04/1946	16/05/1946
Armijo Valenzuela, Manuel de	174.215	06/07/1946	08/07/1946	16/08/1946
Garrido Márquez, Francisco	181.774	20/01/1948	21/01/1948	16/02/1948
<i>Instituto Científico Folsch</i>	182.744	05/03/1948	06/03/1948	01/05/1948
Gefaeil Gorostegui, Guillermo	184.117	15/06/1948	16/06/1948	16/10/1948
Serrallach Juliá, José A.	196.044	08/01/1951	09/01/1951	16/02/1951
<i>Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A. (FAES)</i>	196.598	17/02/1951	19/02/1951	01/04/1951
Martín Pérez, Cristóbal S.	206.741	12/12/1952	17/03/1954	01/05/1954
<i>Patronato 'Juan de la Cierva' (CSIC)</i>	208.077	03/03/1953	29/05/1953	01/07/1953
Bulbena Sanz, Antonio; Sanz de Bremond y Mira, Antonio; Dalmau Casals, Casimiro de	234.086	27/02/1957	25/03/1957	01/06/1957
Abelló Pascual, Juan	236.386	05/07/1957	30/09/1957	01/01/1958
Garci-Alejo del Valle, Rodrigo	247.522	24/02/1959	15/04/1959	16/06/1959

14.3. Antianémicos

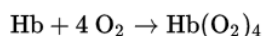
La anemia se define como una situación patológica caracterizada por una concentración baja de hemoglobina en la sangre, puede ir acompañada de una disminución del número de hematíes o una disminución del hematocrito. La anemia está originada por múltiples causas y, de acuerdo con su etiología, se distinguen distintos tipos de anemias.

La hemoglobina es una hemoproteína de la sangre localizada en el interior de los glóbulos rojos y cuya función principal es transportar oxígeno desde la fase gaseosa de los pulmones, rica en oxígeno, a las células de los tejidos periféricos, donde cede el oxígeno necesario para el metabolismo celular⁷⁴¹

La hemoglobina cargada de oxígeno se denomina oxihemoglobina o hemoglobina oxigenada y otorga el color rojo característico de la sangre arterial; cuando pierde el oxígeno pasa a desoxihemoglobina o hemoglobina reducida. El equilibrio desarrollado en la oxigenación de la hemoglobina se realiza en etapas y se esquematiza en las siguientes reacciones:



en la que la reacción total se expresaría:



En la estructura de la hemoglobina se distingue un grupo prostético, el ‘grupo hemo’, formado por un núcleo de hierro en forma de ión ferroso en el centro de un heterociclo de porfirina formado por cuatro anillos pirrólicos unidos entre sí.

Cuando hay una anemia se dificulta el transporte de oxígeno y se impide la oxigenación tisular; por ello, los pacientes se sienten cansados, no toleran el esfuerzo, se les acelera el pulso y tienen sensación de falta de aire.

Las anemias se presentan por muy diversas causas, como trastornos en la producción de glóbulos rojos por una eritropoyesis insuficiente o ineficaz, defecto en la síntesis de las globinas o proteínas de la hemoglobina, hemorragias o pérdidas de sangre, defectos en la síntesis del grupo hemo y déficit de ácido fólico, vitamina B12 o hierro. La mayoría de las anemias son debidas a situaciones carenciales, posiblemente la anemia ferropénica, microcítica e hipocroma sea porcentualmente la más frecuente, seguida de la macrocítica o megalobástica por déficit de vitamina B12 o ácido fólico. El tratamiento de estas anemias estaría en la reposición de los compuestos deficitarios empleando medicamentos a base de hierro, vitamina B12 o ácido fólico.

Las patentes españolas de drogas antianémicas

En el conjunto de patentes revisadas sobre medicamentos antianémicos, hemos encontrado, además de aquellas sobre procedimientos de obtención de vitamina B12, que ya hemos estudiado en el apartado dedicado a las vitaminas, otras relacionadas con la obtención de sales férricas para administración por vía oral, o complejos hierro-dextrano para aplicación parenteral, así como productos opoterápicos antianémicos preparados a partir del hígado de animales.

Víctor Martínez Alonso

⁷⁴¹ LEHNINGER, Albert Lester. *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular*. [2ª edición]. Barcelona: Ed. Omega, 1988 (págs. 150-151).

En el verano de 1946 se solicitó, a favor de Víctor Martínez Alonso, una patente de invención para proteger un “Procedimiento para la obtención de un extracto de hígado activo frente a tipos resistentes de ciertas clases de anemias, administrado por vía oral”⁷⁴².

Los extractos de hígado eran utilizados en la terapéutica de determinadas anemias, sin embargo, había algunas anemias refractarias a este tipo de tratamiento y que no mejoraban con estos extractos. Con el procedimiento patentado, el autor declara conseguir extractos hepáticos con todos los principios activos del hígado fresco; para ello somete al hígado a un proceso de proteólisis enzimática, que digiere gran parte de los constituyentes del hígado, liberando los compuestos del complejo B y gran número de aminoácidos. Una vez realizada la proteólisis, filtra y evapora los líquidos acuosos en vacío y a una temperatura inferior a 60º C.

La técnica operatoria se detalla del siguiente modo: se pican 30 kg de hígado y se mezclan con 32 litros de agua en la que se han disuelto 180 g de papaína; la mezcla, bajo agitación continua, se calienta a 60º C durante tres horas, al final de las cuales se aumenta la temperatura hasta 80º C durante 15 minutos. La masa resultante se filtra, se eliminan los restos sólidos como residuo y se recogen los líquidos que son sometidos a un proceso de evaporación en vacío a menos de 60º C, se continúa evaporando hasta que queden unos 18 litros. Si en este punto los líquidos están turbios se filtran de nuevo y, si ya están transparentes, se continúa hasta conseguir un extracto blando. Logrado el extracto blando, se sigue desecando en un dispositivo de vacío a 50º C, hasta obtener el extracto seco, el cual es envasado en latas o frascos bien tapados, así queda apto para su administración por vía oral.

Raúl Roviralta Astoul

Recogemos “Un procedimiento para la obtención de sales férricas”⁷⁴³, descrito y presentado en el Registro de la Propiedad Industrial, con fecha 31 de marzo de 1947, con el objeto de solicitar una patente que garantice los derechos de explotación del mismo a favor de Raúl Roviralta Astoul. El autor desarrolla un procedimiento, con un interés más químico que farmacéutico, para la obtención de sales férricas del tipo del cloruro o del sulfato férrico. La obtención de cloruro y sulfato férricos en buenas condiciones de pureza encierra su dificultad, el inventor, apoyándose en los estudios del químico Antonio Sanromá Nicolau, declara haber llegado a obtener esta materia prima en buenas condiciones de rendimiento, pureza y economía.

El procedimiento está basado en la obtención del hidróxido de hierro trivalente, mediante la oxidación de los carbonatos, hidróxidos o sales básicas de hierro bivalente,

⁷⁴² AHOEPM, patente de invención 174.213, solicitada por Víctor Martínez Alonso, de nacionalidad española y domiciliado en Madrid, calle Barquillo 31. El procedimiento para el que se reivindica la patente está descrito en una memoria de cuatro páginas, firmada en Madrid y entregada, junto con la solicitud, el 6/07/1946; la patente se concedió el 8/07/1946 y fue publicada el 16/08/1946.

⁷⁴³ AHOEPM, patente de invención 177.427, solicitado por Raúl Roviralta Astoul, residente en Barcelona. El procedimiento se detalla en una memoria descriptiva compuesta por cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara. La documentación precisada para solicitar la patente se entregó, en el Registro, el 31/03/1947, la patente se concedió el 2/04/1947 y se publicó el 1/05/1947.

producidas mediante la acción del cloro. Hace pasar una corriente de cloro a través de una mezcla reciente de sulfato ferroso y carbonato sódico disueltos, manteniendo la mezcla bajo agitación y a una temperatura no demasiado elevada, con lo que se produce una oxidación de las sales ferrosas a férricas. El producto de reacción se escurre o filtra para separarlo de las aguas madres, se lava y se acaba de escurrir por presión; la papilla de gel de hidróxido se trata con ácido clorhídrico o sulfúrico concentrados, según se quiera obtener el cloruro o el sulfato férricos; también se puede disolver en otros ácidos, como cítrico o tartárico. La solución finalmente se concentra, si fuera preciso, por los métodos convencionales.

Fidel González-Bárcena Fonsdeviella

En las postrimerías del año 1948, Fidel González-Bárcena Fonsdeviella presentó un “Procedimiento para aislar el principio hemopoyético almacenado en el hígado”⁷⁴⁴, para el que solicitaba la garantía de una patente.

Desde que George Richards Minot (1885-1950) y William Parry Murphy (1892-1987) descubrieran, en 1926, la acción terapéutica de los preparados de hígado contra las anemias y, particularmente, frente a la anemia perniciosa, estos habían sido ampliamente utilizados. Posteriormente los trabajos de William Bosworth Castle (1897-1990) y colaboradores pusieron de manifiesto que esta acción curativa se debía a una sustancia contenida en el hígado, denominada ‘principio hemopoyético’. A partir de entonces el hígado empezó a administrarse crudo, para evitar que se degradase el ‘principio hemopoyético’ por ser este lábil a altas temperaturas. Debido a la repugnancia de los enfermos al tener que ingerir hígado crudo, se buscó la forma de obtener extractos ricos en principio activo.

Casi todos los procedimientos para la obtención de estos extractos consistían en trocear el hígado fresco, agitarlo con agua hasta formar una papilla para obtener un extracto que, posteriormente, se deseca, generalmente por evaporación al vacío, y preparar después con ellos disoluciones para su administración por vía oral o parenteral. Todos estos preparados contienen materias proteicas ajenas al principio hemopoyético, son materias inútiles e incluso nocivas que podemos calificar de ‘ganga’ del principio activo, y que pueden provocar intolerancias, alergia, urticaria, etc. en los enfermos sometidos a hepatoterapia.

Para evitar este problema, se presenta el procedimiento objeto de la patente, el cual se desarrolla en dos fases: en la primera, que en nada se diferencia de los métodos seguidos hasta el momento, se pica el hígado en máquina adecuada hasta reducirlo a una masa y esta se mezcla con agua destilada hasta lograr una masa uniforme. La segunda fase ya es característica del nuevo invento, y consiste en agregar a la mezcla anterior pepsina o bien una cantidad igual de estómago a la de hígado de que se parte, picándose simultáneamente ambas sustancias. La mezcla de hígado y pepsina o de hígado y estómago se acidifica hasta un pH de 2-4. La masa acidificada se lleva a una

⁷⁴⁴ AHOEPM, patente de invención 186.224, solicitado a instancia de Fidel González-Bárcena Fonsdeviella, residente en Madrid, calle Leocadia Alba 4. La explicación de su procedimiento queda explícita en una memoria descriptiva desarrollada en ocho páginas, escritas a máquina por una sola cara. Se entregó la solicitud el 9/12/1948, la patente se otorgó el 10/03/1949 y se publicó el 1/04/1949.

estufa durante 8-12 horas a una temperatura de 30° - 40° C. Durante el tiempo que permanece en la estufa se van separando dos capas bien definidas que se vuelven a mezclar con un batido ligero, se deja reposar, se enfría hasta temperatura ambiente y se neutraliza con un álcali hasta pH de 6-8. Después se filtra para eliminar la masa sólida y, al líquido filtrado, se le somete a un procedimiento con sulfatos (amónico, magnésico, de cinc, etc.) para precipitar las proteínas que arrastrara; después se repite la filtración. Para arrastrar todo lo que quedara de principio activo en la parte sólida, esta se disuelve en alcohol de 70° - 80° y se vuelve a filtrar, se repite el tratamiento con alcohol de 90° - 98°. A la solución filtrada se la deja en reposo 2-4 horas y se vuelve a filtrar de nuevo. El precipitado que queda en el filtro contiene el principio hemopoyético y, después de secarlo a temperatura ambiente, queda listo para ser administrado⁷⁴⁵.

Para titular este preparado se aplica el concepto de ‘unidad clínica’, basado en su actividad biológica y que se define como la cantidad de principio antianémico de hígado que hay que administrar diariamente para que, en un plazo máximo de 8 semanas, se restablezca el cuadro hemático de un enfermo de anemia perniciosa, siempre que no padezca otras enfermedades ni trastornos nerviosos. En este caso, el autor afirma que, con el principio hemopoyético de hígado obtenido con su procedimiento, tras la administración de 2 mg de producto diarios, se restablece el cuadro hemático de anemia perniciosa en un plazo máximo de 8 semanas, y añade que su preparado contiene 500 unidades clínicas por gramo.

María Matarrodona Antúnez

Entrada la primavera del año 1950, María Matarrodona Antúnez, presentó la documentación requerida para defender un invento propio con la protección de una patente sobre “Un procedimiento para la obtención de sacarato de hierro”⁷⁴⁶. Con él, la autora señala obtener un sacarato de hierro en suspensión clara y estable.

Para lograrlo se preparan, en una primera fase, tres soluciones por separado y se reservan: la primera es una solución de cloruro de hierro hexahidratado, la segunda es de carbonato sódico anhidro y la tercera es de hidróxido sódico. Sobre la solución de cloruro férrico va añadiendo, lentamente, la solución de carbonato, agita y se va formando hidróxido férrico con liberación de anhídrido carbónico. Sobre el hidróxido férrico formado se añade sacarosa y, bajo agitación, se va adicionando lentamente la solución de hidróxido sódico reservada, que actúa como estabilizante; se mantiene a 90° C, durante quince minutos, en baño María; el resultado es un sacarato de hierro muy estable y permanentemente claro, sin ningún tipo de precipitado.

⁷⁴⁵ Para una mayor depuración del producto, se puede disolver de nuevo el último precipitado en agua destilada y, sobre esta solución, agregar otra de alcohol de 96° y éter sulfúrico al 20%, agitar, dejar reposar y filtrar, el precipitado que queda en el filtro se seca a temperatura ambiente hasta que se forma un polvo blanquecino, que es el principio hemopoyético del hígado.

⁷⁴⁶ AHOEPM, patente de invención 193.152, a favor de María Matarrodona Antúnez, con residencia en Barcelona, Travesera de Gracia 12. La autora expone su procedimiento en una memoria descriptiva de cuatro páginas, que fue entregada, junto con la solicitud de patente, el 26/05/1950; la patente se concedió al día siguiente, el 27/05/1950 y quedó publicada en el mes de octubre, el 16/10/1950.

Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A. (ROCADOR S.A.)

En los albores de 1958, la *Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A. (ROCADOR S.A.)*, presentó la documentación pertinente para reivindicar los derechos de explotación sobre un “Procedimiento de preparación de un complejo óxido de hierro-dextrano”⁷⁴⁷, desarrollado en el extranjero, pero aún no conocido ni empleado ni comercializado en España.

Para el tratamiento de determinadas anemias, como la ferropénica, se recurría a la administración terapéutica de hierro, bien por vía oral o a través de inyectables. Cuando se tratara de una anemia microcítica, hipocroma, con cifras de hierro en sangre manifiestamente bajas y se precisara una recuperación rápida de la anemia, se recomendaba la vía parenteral, ya que la absorción del hierro por vía oral es lenta e insegura.

En general, las sales de hierro son bastante irritantes para los tejidos, por lo que su uso solo se hace en dosis muy pequeñas; para su mejor utilización, y dado que el hierro se transforma fácilmente en óxido coloidal, forma de más fácil asimilación por el organismo, se han empleado estos óxidos para preparar formas inyectables. Para la estabilización del óxido de hierro se han utilizado sacáridos, como la glucosa y la sacarosa, que siempre dan soluciones hipertónicas, lo que reduce su empleo a la vía endovenosa. Para poder utilizar el óxido de hierro en inyecciones intramusculares se ha empleado como estabilizador un polisacárido de elevado peso molecular y que origina soluciones acuosas coloidales y, por tanto, adecuadas para la administración intramuscular, vía más cómoda y menos peligrosa que la intravenosa. Este polisacárido estabilizador es el dextrano, un polímero de la glucosa y, por tanto, asimilable.

El complejo óxido de hierro-dextrano, objeto de la patente, se obtiene de la asociación de una solución concentrada de dextrano, parcialmente despolimerizado, con otra solución de sal férrica o suspensión de óxido férrico en medio alcalino. El producto final es un coloide que arrastra electrolitos, a los que conviene eliminar bien por diálisis en membrana de celofán, bien por precipitación con un disolvente orgánico o bien por resinas de intercambio iónico.

El dextrano utilizado se obtiene por fermentación del azúcar con el germen *Leuconostoc mesenteroides*, en las condiciones normales de medio de cultivo y temperatura. Esta fermentación conduce a un producto que es tratado con un disolvente orgánico (alcohol etílico o metílico o acetona) para obtener un precipitado que es purificado, secado y pulverizado.

El dextrano se emplea para obtener soluciones estables de óxido de hierro coloidal; como el dextrano nativo es altamente viscoso y la viscosidad del dextrano adecuada para que las soluciones de hierro sean estables debe estar comprendida entre 0,02-0,5, somete al dextrano a una hidrólisis ácida, seguida de neutralización para,

⁷⁴⁷ AHOEPM, patente de introducción 239.576, solicitada por la empresa *Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A. (ROCADOR S.A.)*, con domicilio en Madrid, calle Sagasta 13, 3º. Los solicitantes detallan y reivindican el procedimiento a través de una memoria descriptiva de cinco hojas, firmada y entregada en Madrid, el 15/01/1958; la patente se concedió el 30/01/1958 y se publicó el 16/06/1958.

después, dializar y precipitar con alcohol etílico, metílico o acetona. En estas condiciones se obtiene un complejo de óxido de hierro-dextrano estable, coloidal, no hipertónico y susceptible de ser administrado por vía intramuscular.

000

Unos meses más tarde, los representantes de la misma empresa, *Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A.* (ROCADOR S.A.), presentaron otra solicitud de patente por un “Procedimiento de preparación de un complejo de óxido de hierro-hidrodextrano”⁷⁴⁸, esta vez de su propia invención.

Basándose en las innovaciones presentadas en la anterior patente, y con los mismos planteamientos y por los mismos motivos, se presenta una variante del procedimiento para preparar un complejo de óxido de hierro-hidrodextrano de uso en terapéutica como antianémico. En este caso se utiliza como estabilizador del óxido de hierro el hidrodextrano, compuesto obtenido por hidrogenación del dextrano parcialmente despolimerizado. Los carbonos 6 terminales de este dextrano poseen grupos aldehídos reductores que pueden ser hidrogenados para formar el hidrodextrano.

A partir de soluciones de sales férricas o suspensiones de óxido de hierro, por tratamiento con soluciones concentradas de hidrodextrano en medio alcalino, se obtienen complejos de óxido de hierro-hidrodextrano, estables y útiles para el tratamiento de las anemias ferropénicas, que además son susceptibles de formularse para su administración intramuscular.

Después de someter al dextrano a la hidrólisis ácida para conseguir una viscosidad adecuada de entre 0,02-0,5, siguiendo el procedimiento de la patente anterior, la mezcla se neutraliza y concentra; esta solución concentrada se hidrogena por un procedimiento electrolítico, o por hidrogenación en presencia de un catalizador como el ‘níquel-Raney’. Finalmente se dializa y se precipita el hidrodextrano con un disolvente orgánico soluble en agua.

El complejo óxido de hierro-hidrodextrano es un compuesto rojo oscuro violáceo, que puede obtenerse sólido por precipitación con un disolvente orgánico soluble en agua y que es adecuado y estable para su administración terapéutica intramuscular. Incluso, a este complejo de hierro-hidrodextrano, se le puede asociar algún otro medicamento como la vitamina B12, el ácido fólico, sales de cobalto o de cobre, para aumentar su valor terapéutico.

000

Ya en 1959, de nuevo la *Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A.* (ROCADOR S.A.), interesada en la preparación de estos productos

⁷⁴⁸ AHOEPM, patente de invención 244.876, solicitada a favor de la *Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A.* (ROCADOR S.A.), con domicilio social en la calle Sagasta 13, en Madrid. En este caso el procedimiento se explica en una memoria de siete páginas que, junto a la solicitud, fue entregada en el Registro el 24/10/1958; la patente fue concedida el 30/10/1958 y publicada el 1/02/1959.

antianémicos, presentó otra solicitud de patente sobre un “Procedimiento para la preparación de óxido de hierro coloidal estabilizado con hidrodextrano”⁷⁴⁹.

En realidad se trata de una variación metodológica de los procedimientos anteriores; en este caso, el preparado de óxido de hierro coloidal estabilizado con hidrodextrano se obtiene a partir de sales de hierro trivalente (sulfato, cloruro, citrato, etc.) por medio de técnicas de electrodiálisis, en las que la solución concentrada de hidrodextrano actuaría como medio líquido catiónico, con cátodo de hierro u otro conductor y, como líquido aniónico, una solución débil de electrolitos que, poco a poco, van a ir siendo sustituidos por agua destilada, eliminando el ión que acompaña al hierro en la sal primitiva. Después del proceso electrolítico, el compuesto de hierro resultante se diluye o concentra hasta conseguir la concentración en hierro deseada. Finalmente el producto se esteriliza por calor.

Productos Farmacéuticos Orfi S.A.

Otro laboratorio farmacéutico, *Productos Farmacéuticos Orfi S.A.*, también interesado en la terapéutica antianémica con complejos de hierro, describió un invento propio sobre un “Procedimiento para la obtención de compuestos de hierro inyectables”⁷⁵⁰, para el que solicitaba la protección de una patente.

Hasta el momento se venían obteniendo preparados de hierro inyectables, muy bien tolerados por vía intravenosa, por hidrólisis alcalina del azúcar de caña en presencia de hidróxido férrico $\text{Fe}(\text{OH})_3$, pero estos preparados son hipertónicos y, debido a ello, son muy irritantes cuando son aplicados por vía intramuscular.

Si en lugar del azúcar de caña, se utilizan otros carbohidratos con un grado de polimeración más alto, como el almidón o el dextrano, se pueden obtener preparados de hierro aplicables en administración intramuscular con una excelente tolerancia. En base a esto, los solicitantes han ideado un método en el que los carbohidratos citados y los compuestos de hierro trivalentes se hidrolizan, primero, en solución ácida para, a continuación, someterlos a una hidrólisis alcalina, según el siguiente esquema operativo: como carbohidrato utilizan, por ejemplo, 5 g de fécula de patata, que se mezcla con 20 cm³ de agua, a la mezcla resultante se incorpora 1 cm³ de ácido clorhídrico al 36%; sobre el conjunto anterior se agrega cloruro férrico en una cantidad que corresponda a 500 mg de hierro. La mezcla se lleva a ebullición hasta que se forme una solución pardo-rojiza. Después va añadiendo, poco a poco, hidróxido sódico acuoso NaOH al 30%, cesando cuando se alcance un pH de 9. Se continúa la ebullición hasta que una muestra extraída de la mezcla reactiva no gelifique a temperatura ambiente.

⁷⁴⁹ AHOEPM, patente de invención 248.865, solicitada por la *Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A.* (ROCADOR S.A.), con domicilio social en la calle Sagasta 13, en Madrid. Las variaciones del procedimiento, objeto de la invención, se detallan en una memoria de cuatro páginas incorporada al expediente de solicitud, el cual fue presentado en el Registro el 22/04/1959; la patente se concedió el 25/04/1959 y se publicó el 1/08/1959.

⁷⁵⁰ AHOEPM, patente de invención 242.410, solicitada por el laboratorio *Productos Farmacéuticos Orfi S.A.*, con domicilio en Barcelona, calle Regás 15. La técnica desarrollada para obtener el compuesto objeto de la patente queda reflejada en una memoria descriptiva que, aunque firmada en Madrid a 11/06/1958, se entregó en el Registro, junto con la solicitud, al día siguiente, 12/06/1958; la patente se concedió el 13/09/1958 y fue publicada el 1/01/1959.

Después, la solución se dializa a través de una membrana de celofán y se deseca a presión reducida, con lo que se obtiene un producto que se disuelve en agua destilada, de modo que 1 cm³ de la solución contenga 50 mg de hierro. El producto resultante es pasado por un filtro esterilizador y acondicionado en ampollas para su posterior uso por vía parenteral intramuscular⁷⁵¹.

Laboratorios Landerlan S.A.

Durante el mes de junio de 1958, los *Laboratorios Landerlan S.A.* reclamaron los derechos de explotación sobre un “Procedimiento de fabricación de los citratos cálcicos ferrosos”⁷⁵², método desarrollado en el extranjero y que los representantes de este laboratorio madrileño reivindican con el objeto de implantarlo en nuestro país.

Este método permite obtener sales de hierro derivadas del ácido cítrico, del tipo de los citratos cálcicos ferrosos, para el tratamiento de determinadas anemias secundarias; sales como el citrato-bi-ferroso-monocálcico o el citrato-mono-ferroso-bi-cálcico, de fórmulas: $\text{Ca-Fe}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_7)_2$ y $\text{Ca}_2\text{-Fe}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$

Para la preparación de estas sales se hace reaccionar ácido cítrico en solución acuosa con compuestos de hierro (hierro reducido, hidróxido de hierro o una sal de hierro de un ácido volátil) y con una sal cálcica (carbonato cálcico o citrato cálcico) en distintas proporciones equimoleculares, eliminando el agua al final de la reacción, para obtener un citrato completamente anhidro.

El citrato-mono-ferroso-bi-cálcico y el citrato-bi-ferroso-mono-cálcico, en solución acuosa, son sensibles al oxígeno, por lo que conviene protegerlos del oxígeno atmosférico, para ello se utiliza un gas como el hidrógeno, nitrógeno o el ácido carbónico. En las reacciones que se producen se libera hidrógeno y ácido carbónico, que actúan proporcionando cierta protección frente a la oxidación; no obstante conviene añadir un aporte extra de estos gases protectores e, incluso, seguir añadiéndolos hasta después de producida la reacción, hasta eliminar todo el agua por destilación. El compuesto anhidro es ya resistente al oxígeno atmosférico.

Unión Químico Farmacéutica S.A.E.

Los responsables del laboratorio farmacéutico *Unión Químico Farmacéutica S.A.E.* desarrollaron “Un procedimiento para la preparación de nuevos agentes terapéuticos”⁷⁵³, para el que solicitaron la protección de una patente.

⁷⁵¹ Aclaran los autores que, como fuente de carbohidratos, además de fécula de patata, también se obtienen excelentes resultados con dextranes.

⁷⁵² AHOEPM, patente de introducción 242.441, solicitada a favor de la empresa madrileña *Laboratorios Landerlan S.A.*, domiciliada en la calle Teruel 22 de Madrid. La memoria descriptiva del procedimiento consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, está firmada en Madrid, a 16/06/1958; la patente se concedió el 30/06/1958 y se publicó el 1/12/1958.

⁷⁵³ AHOEPM, patente de invención 247.695, solicitada a favor de la razón social *Unión Químico Farmacéutica S.A.E.*, con domicilio en Barcelona, Marqués de Argentera 21. Las explicaciones y el desarrollo del método se detallan en una memoria descriptiva de siete hojas foliadas y escritas a máquina

Se trata de obtener compuestos que proporcionen al organismo elementos minerales en cantidades adecuadas a los requerimientos fisiológicos y oligoelementos que actúan como biocatalizadores. Estos compuestos se han preparado haciendo reaccionar un ácido polibásico, en cuya molécula puede haber N, O ó S, como el cítrico, el tartárico o el etilen-diamino-tetra-acético con una o varias moléculas de colina y a la vez con elementos metálicos (Fe, Co, Cu, Mn, Zn, Ca, Mg), formándose sales de colina de estos ácidos que, al unirse con hidróxidos metálicos, formaran una sal en forma de quelato.

La combinación de la colina con elementos metálicos, como los derivados de hierro, presenta un gran valor terapéutico en el tratamiento de las anemias. La colina, por favorecer los procesos de transmetilación en el hígado, presenta propiedades terapéuticas útiles en el tratamiento tanto de enfermedades hepáticas como en las anemias; además, estos compuestos permiten aportar elementos minerales y oligoelementos que pueden actuar como biocatalizadores y reponer los niveles fisiológicos en casos de defectos metabólicos o de carencias en determinadas situaciones como en el crecimiento, el embarazo o en geriatría.

FAINSA

Recogemos, por último, una solicitud de patente, a favor de la empresa madrileña FAINSA, sobre un “Procedimiento para la obtención de un medio que impide el crecimiento celular”⁷⁵⁴. El procedimiento permite la “obtención de un medio hematógeno y regulador del metabolismo de las proteínas y que impide el crecimiento celular”, aunque no queda claro en el expediente a qué tipo de células se refiere y qué tipo de beneficio se obtiene con ello.

El compuesto en cuestión se obtiene a partir de materias primas animales⁷⁵⁵ y vegetales⁷⁵⁶ ricas en contenido proteico, que son sometidas a un proceso de descomposición proteolítica, del que se separan dos fracciones: por una parte se obtiene un producto exento de hierro, que se elimina, y por otra el compuesto con contenido férrico, que es el que se utiliza; este se somete a un proceso de purificación y se administra por vía oral o parenteral, sin que, según su autor, se originen reacciones alérgicas ni otras perjudiciales.

Las materias primas, una vez trituradas, se pueden someter a la digestión proteolítica o, mejor, se pueden preparar extractos acuosos o acuoso-alcohólicos con

por una sola cara. La solicitud se presentó en el Registro el 4/03/1959, la patente se concedió el 30/03/1959 y el otorgamiento quedó publicado el 1/06/1959.

⁷⁵⁴ AHOEPM, patente de invención 206.341, solicitada por la empresa FAINSA, con domicilio en la madrileña calle de Bravo Murillo 81. El procedimiento se detalla en una memoria descriptiva que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara; fue entregada, junto con la solicitud, el 17/11/1952, la patente se concedió el 17/11/1952 y se publicó el 16/01/1953.

⁷⁵⁵ Entre las primeras materias de origen animal, se puede disponer de sangre y de órganos de animales de cualquier edad, incluso embriones, con contenido en retículos endoteliales, como bazo de terneros y reses vacunas, pulmón de cerdo, cotiledones de reses vacunas, timo y bazo de embrión.

⁷⁵⁶ Como materia prima de origen vegetal utiliza plantas de la familia de las Lorantáceas, como el *Viscum cruciatum* Sieber ex Boiss, de carácter semiparásito.

ellas y descomponer estos proteolíticamente a continuación. La descomposición proteolítica puede llevarse a cabo, directamente, a partir de las materias primas trituradas por digestión con enzimas como la papaína, pepsina o pancreatina, o extraerse en combinación con tripsina o ereptina en disolventes orgánicos, como el metanol, etanol, o propanol. El producto obtenido por la descomposición proteolítica se extrae con un disolvente orgánico antes de la separación; los extractos así obtenidos son sometidos a diversos procedimientos para separar la parte exenta de hierro de las sustancias que lo contienen, mediante precipitación isoeléctrica, por una precipitación con sales, por medio de una precipitación fraccionada con disolventes orgánicos acuosos, una purificación fraccionada en alcohol y acetona, por purificación con fenol, mediante electrolisis, por cromatografía o, simplemente, mediante adsorción, elución. Tras la separación se obtiene un producto que se concentra, eliminando los disolventes orgánicos, preferentemente por destilación al vacío, se disuelve con agua destilada a la concentración requerida y, tras ajustar la isotonía, queda listo para su administración parenteral por medio de inyecciones.

Las patentes españolas de medicamentos antianémicos: tablas

La revisión llevada a cabo en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, durante el periodo de tiempo objeto de estudio, nos ha permitido recoger once patentes cuyo contenido está relacionado con los medicamentos antianémicos; no hemos incluido en este apartado las patentes relacionadas con la vitamina B12, por haber sido analizadas en el apartado dedicado a las vitaminas)

Medicamentos antianémicos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Martínez Alonso, Víctor	Madrid	174.213	Procedimiento de obtención de un extracto de hígado activo frente a tipos resistentes de ciertas clases de anemias, administrado por vía oral	Invencción
Roviralta Astoul, Raúl	Barcelona	177.427	Un procedimiento para la obtención de sales férricas	Invencción
González-Bárcena Fonsdeviela, Fidel	Madrid	186.224	Procedimiento para aislar el principio hemopoyético almacenado en el hígado	Invencción
Matarrodona Antúnez, María	Barcelona	193.152	Un procedimiento para la obtención de sacarato de hierro	Invencción
FAINSA	Madrid	206.341	Procedimiento para la obtención de un medio que impide el crecimiento celular	Invencción
ROCADOR S.A.	Madrid	239.576	Procedimiento de preparación de un complejo óxido de hierro-dextrano	Introducción
<i>Productos Farmacéuticos</i> ORFI S.A.	Barcelona	242.410	Procedimiento para la obtención de compuestos de hierro inyectables	Invencción
LANDERLAN S.A.	Madrid	242.441	Procedimiento de fabricación de los citratos cálcicos ferrosos	Introducción
ROCADOR S.A.	Madrid	244.876	Procedimiento de preparación de un complejo óxido de hierro-	Invencción

			hidrodextrano	
<i>Unión Químico Farmacéutica S.A.E.</i>	Barcelona	247.695	Un procedimiento para la preparación de nuevos agentes terapéuticos	Invención
ROCADOR S.A.	Madrid	248.865	Procedimiento para la preparación de óxido de hierro coloidal estabilizado con hidrodextrano	Invención

Medicamentos antianémicos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Martínez Alonso, Víctor	174.213	06/07/1946	08/07/1946	16/08/1946
Roviralta Astoul, Raúl	177.427	31/03/1947	02/04/1947	01/05/1947
González-Bárcena Fonsdeviela, Fidel	186.224	09/12/1948	10/03/1949	01/04/1949
Matarrodona Antúnez, María	193.152	26/05/1950	27/05/1950	16/10/1950
FAINSA	206.341	17/11/1952	19/11/1952	16/01/1953
ROCADOR S.A.	239.576	15/01/1958	30/01/1958	16/06/1958
<i>Productos Farmacéuticos ORFI S.A.</i>	242.410	12/06/1958	13/09/1958	01/01/1959
LANDERLAN S.A.	242.441	13/06/1958	30/06/1958	01/12/1958
ROCADOR S.A.	244.876	24/10/1958	30/10/1958	01/02/1959
<i>Unión Químico Farmacéutica S.A.E.</i>	247.695	04/03/1959	30/03/1959	01/06/1959
ROCADOR S.A.	248.865	22/04/1959	25/04/1959	01/08/1959

Clasificación de las patentes de hormonas, vitaminas y medicamentos antianémicos	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Hormonas	19
2. Vitaminas	20
3. Medicamentos antianémicos	11
Total	50

15. Psiconeurofármacos

El sistema nervioso está constituido por millones de neuronas que se intercomunican entre sí gracias a unos mediadores químicos denominados neurotransmisores, entre los que se encuentran la acetilcolina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina o 5 hidroxitriptamina, entre otros, que actúan en los espacios interneuronales o sinápticos. En el sistema nervioso distinguimos el Sistema Nervioso Central (SNC), formado por el cerebro y la médula espinal y el Sistema Nervioso Periférico (SNP), constituido por los nervios que inervan el resto del cuerpo. El sueño, el dolor, el comportamiento, los procesos intelectuales, la actividad motora y muchas otras funciones del organismo son controladas por el sistema nervioso central y, sobre ellas, se puede influir selectivamente mediante distintos tipos de drogas: aliviarnos el dolor con analgésicos, para controlar el estado de consciencia contamos con anestésicos, el sueño lo inducimos con hipnóticos, la ansiedad y la depresión con ansiolíticos y antidepresivos, se puede actuar frente a los desordenes mentales con antipsicóticos, controlar el nivel de actividad y la resistencia al cansancio y al sueño con anfetaminas y tratar las enfermedades asociadas a alteraciones en la función motora, como parkinson o epilepsia con antiparkinsonianos y antiepilépticos⁷⁵⁷.

Las patentes españolas de psiconeurofármacos

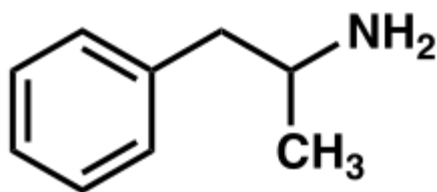
Como vemos, el campo abarcado por la psiconeurofarmacología es muy amplio, ya hemos revisado, en otros capítulos, medicamentos como los hipnóticos o los anestésicos y, dado que nuestro interés no es presentar un tratado de psicofarmacología, sino indagar en los intereses que nuestros solicitantes han mostrado en relación a este tipo de sustancias, nos limitamos a presentar los resultados obtenidos durante el periodo revisado: cinco patentes relacionadas con este tipo de medicamentos que podemos clasificar, de acuerdo con su contenido, en tres bloques:

1. Anfetaminas
2. Anticonvulsivantes
3. Neurotransmisores

15.1. Anfetaminas

La anfetamina, 1-fenil-2-amino-propano, es una amina simpaticomimética, un agente adrenérgico y potente psicoestimulante, derivado químico de la efedrina, sintetizado en 1887 por el químico rumano Lazar Edeleanu (1862-1941), quien denominó al compuesto fenili-sopropil-amina. La anfetamina es un compuesto racémico con dos isómeros: uno dextrógiro, la dextroanfetamina, y otro levógiro, la metanfetamina. En 1919 se sintetizó, en Japón, la metanfetamina y, en 1944, los investigadores de la compañía suizo-alemana *Ciba-Geigy*, sintetizaron un derivado anfetamínico, el metilfenidato, también con actividad analéptica o estimulante.

⁷⁵⁷ LANDAU, Rhalph; ACHILLADELIS, Basil; SCRIBINE, Alexander (eds). *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage press, 1999 (cf. pág. 209).



Estructura química de la anfetamina: 1-fenil-2-aminopropano

Una vez sintetizado, las primeras investigaciones sobre la anfetamina se centraron en el estudio de sus efectos periféricos como broncodilatador, sus acciones sobre el sistema nervioso central no se reportaron hasta los años treinta⁷⁵⁸.

A partir de los años veinte, se empezaron a utilizar las anfetaminas con fines médicos, en 1928 se comercializó la *Benzedrina* como broncodilatador, en forma de inhalador⁷⁵⁹; con la aparición de la dexanfetamina surgió, en 1930, la *Dexedrina* y, en 1938, la *Methedrina*, a base de metanfetamina; ya en 1954 se comercializó el metilfenidato bajo el nombre comercial de *Ritalin*; por su capacidad para disminuir el sueño y la fatiga, se utilizó como euforizante por los militares de varias naciones durante la II Guerra Mundial.

Aparte de su actividad como analépticos respiratorios, los compuestos anfetamínicos han sido utilizados, de acuerdo con sus propiedades farmacológicas, para fines muy variados: se han empleado como agentes para mejorar el rendimiento tanto físico como intelectual, disminuyen la fatiga y la sensación de sueño, por lo que han sido usados para el tratamiento de la narcolepsia, también disminuyen el apetito, por lo que se han aplicado como anorexígenos en tratamientos contra la obesidad, se han administrados como antidepresivos y para el tratamiento del trastorno por déficit de atención (TDAH) en niños y adultos; de hecho, en 1946 apareció un listado con 39 desórdenes para los que se recomendaba el tratamiento con anfetaminas.

Por otro lado las anfetaminas, debido a su actividad simpaticomimética directa como estimulante de receptores alfa y beta y a su capacidad para liberar adrenalina, manifiestan importantes efectos cardiovasculares, como taquicardia, hipertensión, arritmias e incluso alteraciones de la morfología cardíaca⁷⁶⁰. Su uso indiscriminado y el desconocimiento público de sus peligros potenciales dio lugar a fenómenos de abuso y

⁷⁵⁸ Fue el médico estadounidense, de origen ucraniano, Myron Prinzmetal (1908-1987) y el neuropsiquiatra norteamericano Wilfred Bloomberg (1905-1987), en 1935, quienes describieron, por primera vez, el uso clínico de la anfetamina en los estados de narcolepsia (VELASCO MARTÍN, Alfonso; ÁLVAREZ GONZÁLEZ, Francisco Javier. *Compendio de psiconeurofarmacología*. Madrid: Díaz de Santos, 1988, pág.: 151; LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco; ÁLAMO GONZÁLEZ, Cecilio. *Historia de la psicofarmacología*. 2007. Madrid: Médica Panamericana, 2007, pág. 579).

⁷⁵⁹ La benzedrina fue la primera anfetamina racémica comercializada, quedó registrada como marca por la compañía farmacéutica americana *Smith Kline & French*, quien la comercializó como broncodilatador, en forma de inhalador, en 1928. Dos años más tarde, en 1930, la misma compañía pondría en el mercado una dextro-anfetamina bajo la marca comercial de *Dexedrina*; se comenzó a prescribir para la pérdida de peso y el tratamiento de la depresión, actualmente, por su capacidad para incrementar la capacidad de atención y disminuir la inquietud, aumentando la concentración, se está empleando para el tratamiento del déficit de atención e hiperactividad y también para la narcolepsia.

⁷⁶⁰ ESTEBAN FERNÁNDEZ, José María. *Psicoestimulantes y Psicotomiméticos. Farmacología y Farmacoterapia: Farmacología del Sistema Nervioso*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España [Editorial Acción Médica], 1998 (cf. pág. 340).

adicción, por lo que en la Convención Internacional de Viena de 1971 sobre psicotrópicos, la anfetamina se incluyó en un listado de psicótrópos bajo control internacional.

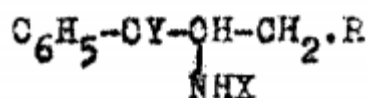
Laboratorio Miquel: Juan Miquel Quintilla

El químico y farmacéutico catalán Juan Miquel Quintilla presentó, en el año 1941, una solicitud de patente para proteger un invento propio sobre un “Procedimiento de preparación del 1-fenil-2-aminopropano y derivados”⁷⁶¹. Con él se obtenían compuestos del tipo:



R puede ser un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo (metilo, etilo, etc.) y X un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o cicloalcohilo (ciclopentilo, cicloexilo, etc.), como 1-fenil-2-aminopropano y sus derivados.

El 1-fenil-2-aminopropano y sus derivados se pueden obtener por distintos métodos químicos: mediante condensación de las cetonas correspondientes ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-R}$) bien con amoníaco, con reducción subsiguiente del producto de la reacción, y alcoholándose o cicloalcoholándose o no la amina primaria resultante, para obtener o no la amina secundaria; bien con aminas primarias ($\text{NH}_2\text{-X}$) o sus sales, con reducción subsiguiente del producto de la reacción y alcoholándose o cicloalcoholándose o no la amina primaria resultante, para obtener o no la amina secundaria; bien con formamida (H-CO-NH-X), hidrolizando a continuación el producto de la reacción que finalmente es purificado; bien con hidroxilaminas (NOH_2X), reduciendo las oximas formadas que, en el caso de ser la hidroxilamina, dará la amina primaria correspondiente. También por reducción de compuestos oxi- u oxo- de fórmula:



y por reducción de los compuestos nitro de fórmula:



Por estas vías se puede obtener el 1-fenil-2-aminopropano y sus derivados, compuestos con notables propiedades terapéuticas.

⁷⁶¹ AHOEPM, patente de invención 153.666, solicitada a favor de Juan Miquel Quintilla, de nacionalidad española, residente en Barcelona, para proteger un procedimiento ideado por él y que describe y reivindica en una memoria explicativa de seis páginas, numeradas y escritas por una sola cara. La solicitud se inició en el año 1941, con fecha 17/06/1941, la patente se concedió en el verano de 1942, el 05/08/1942, y se publicó en 1943, el 16/04/1943.



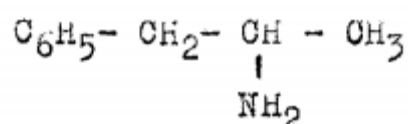
Injectables de 'Centramina' elaborados en el *Laboratorio Miguel*.

Composición: 10 mg de sulfato de 1-fenil-2-amino-propano (bencedrina) en 1 cc. de solución acuosa neutra e isotónica.

Museo de la Farmacia Catalana

Instituto de Biología y Sueroterapia (IBYS)

El madrileño *Instituto de Biología y Sueroterapia* (IBYS) se interesó por las anfetaminas, presentando, en mayo de 1950, una solicitud de patente para proteger un invento propio sobre "Un procedimiento de preparación del 1-fenil-2-aminopropano"⁷⁶². Los responsables de investigación del Instituto, preparan 1-fenil-2-aminopropano, de fórmula estructural:



mediante un procedimiento que definen como "sencillo, económico y a base de productos existentes en nuestro País". Se basan en la clásica síntesis de Friedel y Crafts, a partir del benceno y mediante la reacción entre la 1-fenil-propanona-2 y el amino-formaldehído.

Según el modelo operativo, sobre una mezcla de benzol con cloruro de aluminio anhidro, agregan cloroacetona, agitan hasta homogeneidad y calientan a reflujo durante cierto tiempo, después se enfría y se añade agua lentamente hasta que no desprenda más ácido clorhídrico; llegado este momento, se añade más agua y ácido clorhídrico concentrado y se deja reposar, de las capas que se forman, la capa bencénica se separa y la acuosa se extrae con más benzol. Las soluciones bencénicas se filtran y destilan para recuperar el benzol y el residuo oleoso se destila al vacío a 100°C, para rendir 1-fenil-propanona-2. La 1-fenil-propanona-2 obtenida se calienta con amino-formaldehído durante un tiempo, después se extrae con cloroformo, se destila el disolvente y el residuo se calienta con ácido sulfúrico; la mezcla se neutraliza con un álcali y luego se extrae con éter; la solución etérea se seca con sulfato de sodio anhidro, se destila el éter y el residuo se vuelve a destilar al vacío, se obtiene un aceite amarillo, de olor amoniacal, formado por el 1-fenil-2-aminopropano.

La proporción de 1-fenil-2-aminopropano obtenida sería de un 3% sobre la de benzol inicialmente empleado y, según explican, utilizan productos, todos, de fácil adquisición en el comercio nacional.

⁷⁶² AHOEPM, patente de invención 193.150, a favor del *Instituto de Biología y Sueroterapia*, sociedad española domiciliada en Madrid, Bravo Murillo 53. Los solicitantes exponen su procedimiento en una memoria descriptiva de cuatro hojas foliadas que se presentó, junto con la solicitud, el 26/05/1950, la patente se concedió un año después, el 26/05/1951, y fue publicada el 1/07/1951.

15.2. Anticonvulsivantes

Ya en el siglo XIX, el médico neurólogo inglés John Hughlings Jackson (1835-1911) realizó las primeras contribuciones sobre el diagnóstico, las causas y la comprensión de la epilepsia, postulando que las convulsiones se producían por descargas ocasionales, repentinas, excesivas rápidas y locales en la sustancia gris, causantes de una crisis generalizada cuando el tejido cerebral normal se invadía por actividad convulsiva iniciada en un foco anormal⁷⁶³.

Posteriormente, en 1930 se define el electroencefalograma (EEG) como recurso diagnóstico, permitiendo registrar la actividad eléctrica del cerebro por medio de unos electrodos colocados en el cuero cabelludo del paciente, demostrándose que la epilepsia, en sus diferentes modalidades, se debía a ciertas anormalidades en la excitabilidad neuronal.

Los anticonvulsivantes son aquellos fármacos destinados a combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones o los ataques epilépticos. De acuerdo con los trabajos de Alfred Hauptmann (1881-1948), publicados en 1912, el fenobarbital fue el primer compuesto orgánico sintético que demostró poseer actividad anticonvulsivante⁷⁶⁴, del mismo modo se ensayaron otras sustancias, como la fenilhidantoina, compuesto que, según los trabajos de Hiram Houston Merritt (1902-1979) y Tracy Jackson Putnam (1894-1975), aparecidos en 1938, suprimía las convulsiones sin generar efectos sedantes⁷⁶⁵.

Durante los últimos años treinta y primeros de los cuarenta, también se estudió otra clase de sustancias, las oxazolidin-2,4-dionas, algunas de las cuales presentaban actividad anticonvulsivante. Después de extensas investigaciones con animales, estos nuevos anticonvulsivantes fueron administrados a niños en el *Cook County Hospital* en Chicago, pudiéndose establecer que, tanto la fenitoina como el fenobarbital y la troxidona, una oxazolidin-2,4-diona, eran capaces de controlar el '*petit mal*' eliminando las convulsiones⁷⁶⁶.

La mayoría de los medicamentos anticonvulsivantes que aparecieron antes de 1965 presentaban una estructura química relacionada con el fenobarbital, entre ellas están las fenilhidantoínas, oxazolidindionas y succinimidas. Las sustancias que aparecieron después de 1965 son las benzodiacepinas (clonazepan y clorazepato), un

⁷⁶³ MCNAMARA, James O. "Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias". En: Louis Goodman; Alfred Gilman (eds.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]: 490-519. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996.

⁷⁶⁴ HAUPTMANN, Alfred. "Luminal bei Epilepsie Munch". *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 59: 1907-1909. München, 1912.

⁷⁶⁵ MERRITT, Hiram Houston; PUTNAM, Tracy Jackson. "A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals". *Archives of Neurology & Psychiatry*, 39: 1003-1015. Chicago, 1938; MERRITT, Hiram Houston; PUTNAM, Tracy Jackson. "Sodium diphenyl hydantoinate in treatment of convulsive disorders". *Journal of the American Medical Association*, 111 (7): 1068-1073. Chicago, 1938.

⁷⁶⁶ SNEADER, Walter. *Drug Discovery: a History*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2005 (cf. pág. 439).

iminoestilbeno (carbamazepina), un ácido carboxílico de cadena ramificada (ácido valproico), una feniltiazina (lamotrigina y un análogo cíclico del GABA (gabapentina)⁷⁶⁷.

Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada [LEFA]: Manuel González Jáuregui

Durante el mes de febrero de 1949, el farmacéutico y médico Manuel González Jáuregui, director de los *Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada* [LEFA], presentó ante el Registro una solicitud de patente para proteger un “Procedimiento para la obtención de derivados sustituidos de la oxazolidinodiona-2, 4”⁷⁶⁸ de invención propia.

En aquel momento ya se conocían métodos para la obtención de oxazolidinodionas, como la 3,5,5-trimetil-2,4-oxazolidinodiona, pero estos procedimientos resultaban además de largos, molestos y engorrosos, caros y con bajos rendimientos⁷⁶⁹. Según indica el solicitante, su equipo de investigación había conseguido poner en marcha un procedimiento para obtener oxazolidinodionas metiladas por un método más sencillo y con rendimientos que llegaban, y aún superaban, el 80%; para ello se basaba en la acción del cloro sobre disoluciones de tio-oxazolidonas, alquil, aril y alquilarílicas, el resultado es un residuo, al que somete a evaporación con objeto de eliminar el exceso de disolvente y el clorhídrico formado en la reacción y que, después, trata con sosa y sulfato de metilo u otros agentes metilantes, para obtener las oxazolidinodionas metiladas, sin necesidad de aislar ningún producto intermedio⁷⁷⁰.

Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.

En los albores de 1957, los responsables de investigación de la empresa *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.*, solicitaron la protección de una

⁷⁶⁷ MCNAMARA, James O. “Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias”. En: Louis Goodman; Alfred Gilman (eds.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]: 490-519. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996 (cf. pág. 498).

⁷⁶⁸ AHOEPM, patente de invención 187.116, solicitada, por veinte años para España y sus posesiones, a favor de Manuel González Jáuregui (1902-1992), director de los *Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada* [LEFA], ubicados en la calle Quintiliano 4 de Madrid. El desarrollo explicativo del procedimiento se describe en una memoria “de ciento veinticuatro renglones y cinco hojas escritas por una sola cara”, según consta en el documento. La solicitud de registro se inició el 19/02/1949, la patente se concedió el 21/02/1949 y se publicó el 16/04/1949.

⁷⁶⁹ Los autores de la memoria remiten a a los trabajos de SPIELMAN, M.A. “Some Analgesic Agents Derived from Oxazolidine-2,4-dione”. *Journal of the American Chemical Society*, 66 (8): 1244-1245 Washington, 1944; SPIELMAN, M.A.; EVERETT, Guy M. “Some N-Alkyl-2,4-oxazolidinediones and their Anticonvulsant Properties”. *Journal of the American Chemical Society*, 70 (3): 1021-1022. Washington, 1948; y ERLNMEYER, H.; KLEIBER, A.; LOEBENSTEIN, A. “Zur Kenntnis der Eigenschaften isosterer und strukturähnlicher Verbindungen. VII. Über die Dissoziationskonstanten einiger 5,5-Dialkyl-2, 4-dioxo-oxazolidine und 5,5-Dialkyl-2, 4-dioxo-thiazolidine”. *Helvetica Chimica Acta*, 21: 1010-1013. Basel, 1938.

⁷⁷⁰ En la memoria se presenta, como ejemplo, la obtención de 3,5,5-trimetil-2,4-oxazolidinodiona por tratamiento de una solución acuosa de 5,5-dimetiltio-oxazolidiona con una intensa corriente de cloro y, tras una serie de pasos descritos en el ejemplo, se obtiene un residuo que es disuelto en agua y tratado con sosa cáustica y con sulfato de metilo, proporcionando un líquido oleoso, denso, que se condensa con el tiempo en un producto cristalizado: 3,5,5-trimetil-2,4-oxazolidinodiona.

patente para un invento propio sobre “Un procedimiento para la obtención de poliuretanos”⁷⁷¹.

Hasta ese momento se habían utilizado, en terapéutica, ciertos uretanos como hipnóticos y otros uretanos sustituidos como antipiréticos; pero los poliuretanos a que hace referencia el objeto de la patente presentaban relevancia en terapéutica por sus propiedades fisiológicas, actuando sobre el sistema nervioso central con una acción anticonvulsivante y paralizante de la musculatura lisa, con muy baja toxicidad.

De acuerdo con el *modus operandi* descrito en la patente, se prepara una disolución de un polialcohol o alcohol polihídrico, como el 2-metil-2-n-propil-propandiol, con un disolvente orgánico, por ejemplo con acetona, y se calienta a ebullición y a reflujo; se añade entonces, poco a poco, etil-uretano disuelto también en acetona y una pequeña cantidad de amiduro sódico como catalizador. Se mantiene la mezcla a reflujo durante dos horas más y se vierte, después, el conjunto sobre agua helada saturada de sal común; se filtra y se separa el sólido que es lavado con agua y después secado. El producto obtenido se purifica por cristalización en agua caliente y el resultado es un poliuretano con propiedades terapéuticas como anticonvulsivante.

15.3. Neurotransmisores

Los neurotransmisores son biomoléculas que transfieren información de una neurona a otra, unidas a través de los espacios sinápticos. El neurotransmisor se encuentra en unas vesículas presentes en la neurona presináptica, se libera a los espacios sinápticos en respuesta a la despolarización presináptica y se une a receptores específicos presentes en la neurona postsináptica para conducir el impulso nervioso y producir una respuesta. Algunos autores, como Roger Guillemin (n. 1924)⁷⁷², consideran a los neurotransmisores como neurohormonas ya que son sustancias liberadas por una célula, la neurona, capaz de actuar sobre otra célula, tanto cercana como lejana, en el caso de los neurotransmisores sobre otra neurona postsináptica, para provocar una acción.

De acuerdo con su composición química, los neurotransmisores se pueden clasificar en:

- Colinérgicos: como la acetilcolina.
- Adrenérgicos que a su vez pueden ser
 - Catecolaminas: como la adrenalina o epinefrina, noradrenalina o norepinefrina y dopamina.
 - Indolaminas: como la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), la melatonina y la histamina.

⁷⁷¹ AHOEPM, patente de invención 233.310, por veinte años, para España, su Protectorado y posesiones, a favor de la *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.*, con domicilio social en el barrio de Lamiaco, en Bilbao (Vizcaya). La explicación del procedimiento se desglosa en una memoria descriptiva de cinco folios, mecanografiados por una sola cara. La solicitud se registró el 29/01/1957, la patente se concedió el 2/03/1957 y se publicó el 1/06/1957.

⁷⁷² Roger Guillemin (n. 1924), fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1977, compartiéndolo con Andrew Victor Schally (n. 1926) y con Rosalyn Sussman Yalow (1921-2011) por sus trabajos sobre las hormonas hipofisarias, el eje hipotálamo-hipofisario y el desarrollo del radio-inmunoensayo (RIA) respectivamente.

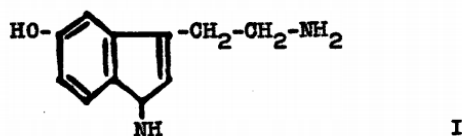
- Aminoacidérgicos: como el ácido gamma-amino-butírico (GABA).
- Peptidérgicos: como la endorfina y la encefalina.

El efecto de estos neurotransmisores va a depender del receptor específico al que se una en la neurona postsináptica. Existen muchos tipos de receptores y cada neurotransmisor puede unirse selectivamente a varios de ellos. El desarrollo de nuevos medicamentos relacionados con los neurotransmisores y sus receptores ha abierto un campo de investigación verdaderamente fructífero en la química farmacéutica, desarrollándose compuestos agonistas selectivos y antagonistas de los neurotransmisores, dependiendo del efecto y de las indicaciones terapéuticas que se persigan.

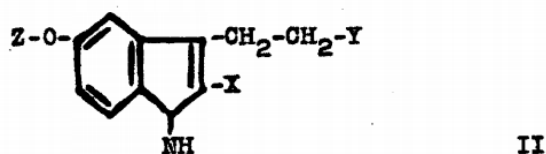
Drogas, Vacunas y Sueros (DROVYSA)

La empresa española *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. (DROVYSA)*, en colaboración con el italiano Romeo Justoni, diseñaron un "Procedimiento para la preparación de la 5-hidroxi-triptamina a través de nuevos intermediarios"⁷⁷³, para el que solicitaron la protección de una patente en marzo de 1956.

La 5-hidroxi-triptamina es una amina hidroxindolica, fisiológicamente activa, de fórmula estructural:

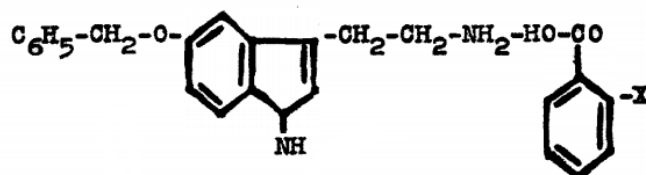


El procedimiento propuesto para su obtención es un método industrial que permite obtener la 5-hidroxi-triptamina pasando a través de varias y nuevas sustancias intermedias, la mayoría de ellos son derivados indólicos de fórmula general:



Entre los productos intermediarios se encuentran el benzoato de 5-hidroxi-triptamina (fórmula IIIa), el salicilato de 5-benzil-hidroxi-triptamina (fórmula IIIb)

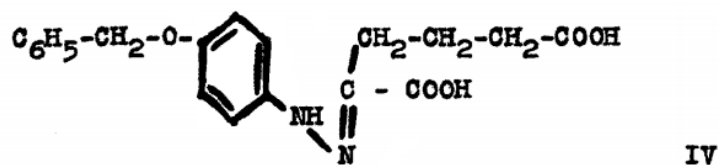
⁷⁷³ AHOEPM, patente de invención 227.606, solicitado a favor de la razón social *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. (DROVYSA)*, ubicada en Barcelona, en la Vía Layetana 9, y del italiano Romeo Justoni, domiciliado en Milán (Italia), en la *viale* Regina Giovana 39. Los solicitantes describen su procedimiento en una memoria de treinta y seis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara. La patente se solicitó el 28/03/1956, se concedió el 1/03/1957 y se publicó el 16/04/1957.



IIIa X = H

IIIb X = OH

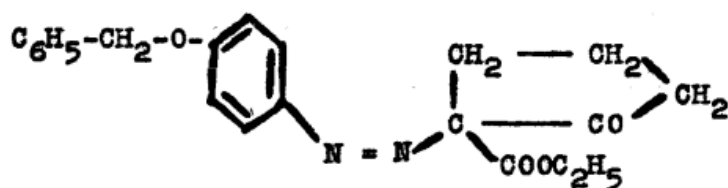
la p-benzil-hidroxi-fenilhidrazona del ácido alfa-cetoadípico (fórmula IV)



IV

y los correspondientes dialquil-ésteres, formados con radicales alquílicos, lineales o ramificados, que contengan hasta cinco átomos de carbono.

Para la preparación de la 5-hidroxi-triptamina se copula la sal de diazonio de la p-benciloxi-anilina con alfa-carbetoxiciclopentanona; el producto de la copulación, saponificado con álcali acuoso, aporta la p-benciloxi-fenil-hidrazona del ácido alfa-cetoadípico:

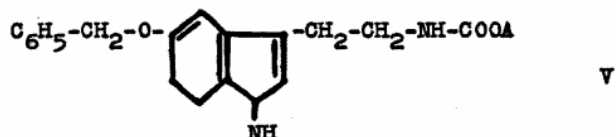


por calentamiento de la p-benciloxi-fenilhidrazona del ácido alfa-cetoadípico en un disolvente orgánico anhidro, como el benzol, en presencia de un ácido mineral, se obtiene un nuevo ácido indol bicarboxílico, como el ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-alfa-propiónico. De modo semejante, se puede obtener el ácido 5-benziloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico, pasando a través de los correspondientes dialquil-ésteres.

Estos ácidos indol-dicarboxílicos se transforman, por descarboxilación térmica, en el correspondiente ácido-indol-monocarboxílico (ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico), este compuesto se somete a una serie de transformaciones, pasando a través de un grupo de nuevos cuerpos intermedios, a fin de convertir la cadena lateral etil-carboxílica en posición 3 en una cadena etil-amínica (-CH₂-CH₂-NH₂) y transformar el grupo oxibencílico en posición 5 en un grupo oxidrílico libre. El ácido dicarboxílico se transforma así, por descarboxilación en posición 2, en el ácido 5-benciloxi-indol-3-propiónico. Este nuevo ácido indol-monocarboxílico se esterifica con un alcohol de bajo peso molecular y se transforma en un nuevo éster. El éster así preparado se trata con hidróxido de hidracina y se convierte en la hidracida correspondiente (5-benciloxi-indol-3-beta-propionhidrazina), por ebullición con una solución alcohólica de hidróxido de hidracina. La hidracida así formada, 5-benziloxi-indol-3-beta-propionhidrazina, se somete a la acción del ácido nitroso y se obtiene la azida correspondiente al ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico. Esta azida, calentada a 60 - 140° C, en un disolvente inerte, se transforma en el isocianato correspondiente, el cual, sometido a cuidadosa

hidrólisis con un ácido mineral diluido, proporciona directamente la 5-benciloxi-triptamina, de la que puede obtenerse la 5-hidroxi-triptamina.

Para mejorar el rendimiento, los solicitantes transforman la acida mencionada en 5-hidroxi-triptamina mediante un procedimiento indirecto, pasando a través de nuevos compuestos intermedios. Por pirolisis, la acida se transforma en el isocianato correspondiente, que se pone a reaccionar con el alcohol presente en la mezcla de reacción, proporcionando un uretano de fórmula general



al uretano así obtenido se le somete, en solución alcohólica, a hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores de paladio; se obtiene el correspondiente uretano no bencilado, teniendo, en posición 5, un grupo oxidrónico libre. El uretano no bencilado conseguido es sometido a hidrólisis ácida en solución alcohólica acuosa, dando lugar a la 5-hidroxi-triptamina⁷⁷⁴.

Las patentes españolas sobre psiconeurofármacos: tablas

La investigación realizada a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, durante el periodo de tiempo objeto de estudio, nos ha permitido recoger cinco patentes cuyo contenido está relacionado con la preparación y elaboración de este tipo de productos, que presentamos en unas tablas, ordenadas por orden creciente del número de expediente.

Psiconeurofármacos				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Laboratorio Miquel</i>	Barcelona	153.666	Procedimiento de preparación del 1-fenil-2-aminopropano y derivados	Invencción
<i>Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada</i>	Madrid	187.116	Procedimiento para la obtención de derivados sustituidos de la oxazolidinodiona-2,4	Invencción
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia [IBYS]</i>	Madrid	193.150	Un procedimiento de preparación del 1-fenil-aminopropano	Invencción
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A. [DROVYSA]; Justoni, Romeo</i>	Barcelona	227.606	Procedimiento para la preparación de la 5-hidroxitriptamina a través de nuevos intermedios	Invencción

⁷⁷⁴ También se puede obtener la 5-hidroxi-triptamina a través de otros derivados intermedios como el 5-benciloxi-uretano, el cual, por medio de una hidrogenación seguida de hidrólisis o de la misma forma en sentido inverso, por medio de una hidrólisis seguida de hidrogenación, da origen a 5-benciloxi-triptamina que, sometida a una hidrogenación catalítica, producirá la correspondiente 5-hidroxi-triptamina. Otro derivado intermedio utilizado para la obtención de 5-hidroxi-triptamina es el bencil-uretano que, por hidrogenación catalítica en presencia de un alcohol acuoso y de un ácido diluido, origina directamente la 5-hidroxi-triptamina, con elevado rendimiento al parecer de los autores.

<i>Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.</i> [FAES]	Lamiaco (Bilbao)	233.310	Un procedimiento para la obtención de poliuretanos	Invención
--	---------------------	---------	--	-----------

Psiconeurofármacos				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Laboratorio Miquel</i>	153.666	17/06/1941	05/08/1942	16/04/1943
<i>Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada</i> [LEFA]	187.116	19/02/1949	21/02/1949	16/04/1949
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia</i> [IBYS]	193.150	26/05/1950	26/05/1951	01/07/1951
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> [DROVYSA]; Justoni, Romeo	227.606	28/03/1956	01/03/1957	16/04/1957
<i>Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.</i> [FAES]	233.310	29/01/1956	02/03/1957	01/06/1957

Clasificación de las patentes de psiconeurofármacos	
Tipo de patente	Número de expedientes
1. Anfetaminas	2
2. Anticonvulsivantes	2
3. Neurotransmisores	1
Total	5

16. Sueros y vacunas

Uno de los mecanismos, quizá el mejor y más barato, en la lucha contra las patologías de etiología infecciosa ha sido el aumentar la resistencia de la población a determinadas infecciones, mediante procesos de inmunización, bien de un modo activo a través de las vacunas, que estimulan el sistema inmunitario para la producción de anticuerpos, bien mediante una inmunización pasiva, por medio de antisueros portadores de anticuerpos contra determinadas enfermedades.

Los sueros son productos biológicos que contienen anticuerpos específicos frente a determinadas infecciones; se obtienen del suero sanguíneo de animales, (caballos, cerdos, etc.) en los que se ha inducido la infección por inoculación de un determinado antígeno de un patógeno, con objeto de provocar la formación de anticuerpos específicos, que se liberan en el plasma sanguíneo del animal; periódicamente se extrae sangre del animal y se separa el suero, que se purifica y esteriliza para su inoculación a los humanos. Los sueros contienen anticuerpos y producen efectos inmunitarios inmediatos neutralizando los efectos de una enfermedad, han de ser aplicados lo más rápidamente posible una vez contraída la infección, pero su efecto es poco duradero, ya que los anticuerpos se van consumiendo, por lo que deben administrarse varias veces hasta vencer la infección. La sueroterapia consiste en inyectar al enfermo un suero, obtenido de individuos o animales que han padecido la enfermedad, y que contiene anticuerpos específicos, es curativa y provoca una inmunidad pasiva y de corta duración. Son muy eficaces contra las toxinas circulantes producidas por determinados gérmenes, como la toxina tetánica o la toxina diftérica, así como frente a venenos de serpientes y otros animales.

A diferencia de los sueros, las vacunas son preparados que contienen una suspensión de microorganismos, o una parte de los mismos, atenuados o muertos, que cuando se inoculan a un individuo sano no le provocan la enfermedad sino que actúan como inmunoestimuladores, activando una respuesta inmune primaria con la producción de anticuerpos específicos frente a esos determinantes antigénicos del germen inoculados; como consecuencia de esto se activan las células de memoria que hacen que, si se produjera posteriormente una infección virulenta, las células de memoria estimulan una respuesta inmune secundaria más rápida y más intensa, protegiendo al individuo para resistir la infección. Las vacunas son, por tanto, preparados utilizados de modo preventivo frente a determinadas infecciones, que protegen no solo al individuo sino al conjunto de la población, al frenar la cadena epidemiológica, posibilitando incluso la erradicación de la enfermedad.

La sueroterapia es un método curativo que consiste en inocular directamente anticuerpos frente a determinadas infecciones, proporciona una inmunidad pasiva, específica y de corta duración; por el contrario, la vacunación es, generalmente, un método preventivo.

Se tienen noticias de que ya en la India, sobre el año 1.000 a.C., se inoculaba material de las pústulas de los enfermos de viruela a individuos sanos para protegerlos frente a la enfermedad. En China se han encontrado textos del siglo XI, cuya autora parece ser una monja budista, en los que se describe la inoculación antivariólica de una pequeña cantidad de exudado de las lesiones de enfermos de viruela sobre la piel de sujetos sanos para evitar la enfermedad; esta medida, aunque no exenta de riesgos, era

bastante efectiva. En 1715, una dama inglesa, *lady Mary Wortley Montague* (1689-1762) sobrevivió, gracias a este método de variolización, a una infección de viruela que adquirió durante su estancia en Constantinopla; tras su regreso a la corte británica, en 1721, la aristócrata dio a conocer este método y lo difundió en Gran Bretaña; desde aquí, la técnica de la variolización se extendió por toda Europa y por Norteamérica⁷⁷⁵.

A finales del siglo XVIII, el médico británico Edward Jenner (1749-1823) observó que los vaqueros que ordeñaban vacas enfermas de viruela vacuna no contraían la viruela humana, a pesar de que sus manos estuvieran en contacto con las lesiones que las vacas enfermas presentaban en las ubres; en 1796, Jenner inoculó al niño James Phipps, de ocho años de edad, con la secreción de las pústulas que presentaba en las manos Sara Nelmes, una lechera del condado de Berkeley que se había contaminado de las vacas pero no padecía la viruela humana; posteriormente inoculó al mismo niño con virus de la viruela humana y el niño no enfermó, comprobándose la eficacia de este método que fue la primera vacunación; en 1798, Jenner publicó los resultados de sus experiencias⁷⁷⁶.

En España, la vacuna de la viruela se introdujo de la mano del médico Francisco Pigillem (1770-1826) quien, en 1800, comenzó a vacunar a varios niños en Cataluña con un preparado que le envió un colega desde París, obtenido a partir de linfa del virus vacuno. El primer libro en español sobre vacunaciones es el *Tratado histórico y práctico de la vacuna*, escrito por Jacques Louis Moreau de la Sarthe (1771-1826), traducido por Francisco Javier de Balmis e impreso en 1803⁷⁷⁷. Fue precisamente Balmis, médico personal de Carlos IV, quien persuadió al monarca para extender la vacunación frente a la viruela por los territorios de las Américas y organizó la ‘Real Expedición Marítima de la Vacuna’ que partió del puerto de La Coruña a finales de 1803, el método de vacunación ideado por Balmis consistía en un sistema ‘brazo a brazo’ en el que el fluido variólico era portado por veinticinco niños gallegos que recorrieron distintos puertos a lo largo de los tres años que duró la expedición⁷⁷⁸.

Otro gran hito en la historia de las vacunas se debe al bacteriólogo francés Louis Pasteur (1822-1895), él fue quien desarrollo una vacuna contra el cólera de las aves y contra el carbunco. a base de administrar formas debilitadas o atenuadas de los

⁷⁷⁵ SAN MIGUEL HERNÁNDEZ, Ángel, RAMOS SÁNCHEZ, María del Carmen. “Historia de las vacunas y sueroterapia”. *Gaceta Médica de Bilbao*, 110 (3): 74-80. Bilbao, 2013.

⁷⁷⁶ JENNER, Edward. *An inquiry into the causes and effects of the Variolae Vaccinae: a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow-pox*. London: Sampson Low, 1798.

⁷⁷⁷ MOREAU DE LA SARTHE, Jacques Louis. *Tratado histórico y práctico de la vacuna: que contiene en compendio el origen y los resultados de las observaciones y experimentos sobre la vacuna, con un exámen imparcial de sus ventajas, y de las objeciones que se le han puesto, con todo lo demas que concierne á la práctica del nuevo modo de inocular (...) traducido por Francisco Xavier de Balmis...* Madrid: en la Imprenta Real, 1803.

⁷⁷⁸ MORATINOS PALOMERO, Patrocinio; EVARISTO DOS SANTOS, Ricardo. *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806): Comisión Balmis y Subcomisión Salvany*. Madrid: Imagine, 2004; TUELLS, José; RAMÍREZ MARTÍN, Susana María. *Balmis ‘et variola’: sobre la ‘derrota de la viruela’, la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna y el esfuerzo de los inoculadores que alcanzaron el final del azote, con observaciones particulares al periplo vital balmisiano*. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, 2003.

microorganismos que producen la infección. En 1891, Pasteur inoculó bacilos atenuados de ántrax o carbunco a veinticuatro ovejas, una cabra y seis vacas; unos días más tarde, administró bacilos de ántrax virulentos a este grupo y a otro ‘grupo control’ de animales no vacunados previamente; todos los animales no vacunados murieron, mientras que el grupo de los animales vacunados permanecieron saludables y asintomáticos. En 1895 Pasteur tuvo ocasión de utilizar una vacuna antirrábica que había preparado a partir de virus atenuados de la rabia obtenido de la médula espinal de perros con rabia y que ya había ensayado en animales, la administró a un niño de nueve años, Joseph Meister, que había sido mordido por un perro rabioso⁷⁷⁹.

En España, el médico bacteriólogo Jaime Ferrán y Clúa (1852-1929), tras una breve estancia en París y conocer los trabajos de Louis Pasteur y Robert Koch, preparó una vacuna frente al cólera que utilizó, en 1895, para combatir una epidemia que se presentó en la región valenciana, con buenos resultados⁷⁸⁰.

Existen determinados gérmenes productores de toxinas, como *Clostridium tetani*, productor del tétanos, *Clostridium botulinum*, productor del botulismo o *Corynebacterium diphtheriae*, causante de la difteria. El bacteriólogo alemán Emil Adolf von Behring (1854-1917), ayudante de Robert Koch en el Instituto Nacional de Higiene de Berlín, trabajando con este grupo de gérmenes, desarrolló una serie de experimentos en los que inyectaban a animales con toxina diftérica y, posteriormente, les administraba suero de animales que habían sobrevivido a la enfermedad, comprobando que el suero de animales inmunes era capaz de curar a los animales a los que se había inoculado la toxina diftérica, postulando como conclusión que la inmunidad natural reside en los líquidos y no en las células, postulando la teoría humoral de la inmunidad⁷⁸¹; el resultado de sus trabajos los publicó en 1893⁷⁸², fruto de estos ensayos fue la preparación de sueros antidiftéricos.

En 1923, un bacteriólogo francés, Gaston Ramon (1886-1963), estudiando la forma de conservar estos sueros de forma segura, los trató con formol y los sometió al efecto del calor, de este modo consiguió atenuar o anular la toxicidad de la toxina bacteriana, conservando, sin embargo, sus propiedades inmunogénicas; surge así el concepto de anatoxina, posteriormente designada como toxoide, y se prepararon los primeros sueros antidiftéricos a base de anatoxinas o toxoides frente al tétanos y la difteria. En España se introdujo la vacunación en masa frente a la difteria en 1945, consiguiéndose un descenso espectacular del número de enfermos por esta patología⁷⁸³. Durante la década de 1940, el toxoide diftérico se combinó con el toxoide

⁷⁷⁹ LANDAU, Rhalph; ACHILLADELIS, Basil; SCRIBINE, Alexander (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage press, 1999 (cf. pág. 149).

⁷⁸⁰ SÁNCHEZ ALDEGUER, Josep. *La contribució catalana en els inicis de la immunoteràpia humana: la vacunació anticolèrica*. Barcelona: Fundació-Museu d'Història de la Medicina de Catalunya, 1994; FERRÁN, Jaime. *La inoculación preventiva contra el cólera morbo asiático*. [Estudios introductorios de Amalio Gimeno, Inocente Paulí y José María López Piñero]. Valencia: Generalitat, Conselleria de Sanitat i Consum, 1985.

⁷⁸¹ Emil Adolf von Behring recibió, en 1901, el primer Premio Nobel de Medicina de la historia por sus trabajos en pos del tratamiento sueroterápico con anatoxinas frente a la difteria.

⁷⁸² VON BEHRING, Emil Adolf. *Die Geschichte der Diphtherie*. Leipzig: Georg Thieme, 1893.

⁷⁸³ GIL EXTREMERA, Blas. *Los Premios Nobel de Medicina: 1901-2012*. Madrid: In Science Communications, 2012 (cf. pág. 5).

tetánico y con la vacuna frente al germen de la tosferina, la *Bordetella pertussis*, obteniéndose la vacuna combinada DPT (difteria, pertusis, tétanos), aún utilizada ampliamente hoy en día.

Otra enfermedad que diezmaba amplios sectores de la población fue la tuberculosis; en 1882 Robert Koch identificó el agente etiológico de esta enfermedad, *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo ácido-alcohol resistente al que, desde entonces, se conoce como ‘bacilo de Koch’. Frente a esta enfermedad se probaron distintos tipos de vacunas hasta que, finalmente, los trabajos del microbiólogo León Charles Albert Calmette (1863-1933) y el veterinario Camille Guérin (1872-1961) permitieron preparar una vacuna a partir de un extracto atenuado de una cepa de *Mycobacterium bovis*, aislado de una vaca con mastitis tuberculosa, que había perdido su virulencia por sucesivos pases, conservando su poder antigénico. La vacuna, conocida como BCG (bacilo de Calmette-Guérin), se ensayó primero en animales y en 1921 se utilizó por primera vez en humanos.

A partir de 1949, se consiguió cultivar virus *in vitro* en células fuera de un organismo vivo, el desarrollo de los cultivos celulares permitió cultivar virus como el de la polio, este adelanto fue utilizado por el médico virólogo estadounidense, Jonas Edward Salk (1914-1995), para desarrollar una vacuna contra la poliomielitis, a partir de virus cultivados en células e inactivados con formaldehído, que estuvo lista para ser administrada por vía inyectable en 1955⁷⁸⁴.



Jonas Salk (1914-1995) administrando su vacuna de la polio a un niño en Pittsburgh, durante la década de 1950.

National Foundation March of Dimes.

SZOKAN, Nancy. “A lively biography of Jonas Salk”. *The Washington Post*, 11/05/2015.

Pocos años más tarde, en 1958 otro virólogo polaco, nacionalizado estadounidense, Albert Bruce Sabin (1906-1993), preparó otra vacuna de la polio con cepas atenuadas y que se administra por vía oral. Posteriormente se irían desarrollando

⁷⁸⁴ El desarrollo de los cultivos celulares de virus se debe al trabajo del médico estadounidense John Franklin Enders (1897-1985); durante su estancia en el *Children's Hospital* de Boston, consiguió reproducir el virus de la polio en cultivos celulares *in vitro* y sentó las bases para desarrollar la vacuna de la poliomielitis; por ello fue galardonado, en 1954, con el Premio Nobel de Medicina, junto al médico virólogo Thomas Huckle Weller (1915-2008) y al también médico Frederick Chapman Robbins (1916-2003), los tres colegas en el *Children's Hospital* de Boston.

otras vacunas como la del sarampión (1963), las paperas o parotiditis (1967) o la de la rubeola (1969), que escapan a nuestro marco temporal.

Las patentes españolas de sueros y vacunas

Durante el periodo revisado hemos recogido treinta patentes relacionadas con este tipo de medicamentos; incluimos en este apartado aquellas patentes referentes a la preparación de vacunas, tanto de uso humano como veterinario, así como la preparación de sueros, plasmas o productos biológicos, destinados a la transfusión, tanto las relacionadas con la preparación de los productos como las que se refieren a técnicas de liofilización, sistemas de conexión o a la adecuación industrial de este tipo de productos. Contemplamos también aquellas patentes relacionadas con la obtención de proteínas y aminoácidos, como las gamma-globulinas u otras proteínas de aplicación terapéutica. Debido a la falta de límites netos entre algunos de los procedimientos revisados, encontramos dificultad en hacer una separación clara de los grupos, ya que encontramos métodos de preparación de vacunas y técnicas que podrían servir tanto para las de uso humano como las de uso veterinario y otras que hacen referencia a sistemas o procedimientos que se podrían aplicar a sueros y a vacunas; otro tanto cabría añadir en lo referente a proteínas y aminoácidos. Por ello optamos por describir los procedimientos de cada patente por orden cronológico, agrupando los que tienen un mismo investigador o laboratorio solicitante.

Sociedad Española de Industrias Químicas y Farmacéuticas S.A.

A finales de 1940, los representantes de la empresa *Sociedad Española de Industrias Químicas y Farmacéuticas S.A.* presentaron ante el Registro una solicitud de patente para proteger “Un procedimiento para la obtención de una vacuna antivariólica”⁷⁸⁵ fruto de su trabajo y propia invención. Se trata de un procedimiento para obtener una vacuna desecada en polvo frente al virus de la viruela.

La vacuna se obtiene inoculando virus vacunal dérmico exaltado y de reacción moderada a terneras de raza apropiada y con determinadas características de su piel; a continuación se recoge la pulpa vacunal después de sucesivos lavados con antisépticos especiales como el cloruro sódico, sulfato magnésico o sustancias cloradas entre otros. Una vez obtenida la linfa, se recubre con envolturas orgánicas, a base de albumosas, peptonas u otras sustancias orgánicas, para proteger al virus. A la envoltura le agregan sustancias estabilizadoras, como sales de calcio, penta o trivalentes para mejorar la conservación.

La linfa así obtenida es desecada y pulverizada para obtener un polvo fino, homogéneo y no adherente; se dosifica en máquinas dosificadoras que realizan un cálculo exacto de la dosis según la titulación de la vacuna, de acuerdo con los métodos y

⁷⁸⁵ AHOEPM, patente de invención 151.109, solicitada por la empresa *Sociedad Española de Industrias Químicas y Farmacéuticas, S.A.*, de la que figura domicilio en la calle Alcalá, 23 y 25 de Madrid. El procedimiento objeto de la patente se describe en una memoria de tres hojas escritas a máquina por una sola cara, está presentada y solicitada en Madrid el 13-XII-1940, la patente se concedió el 7-V-1942 y se publicó el 1-IX-1942.

patrones oficiales. Finalmente se envasa en atmosfera inerte y se cierra el envase herméticamente por procedimientos usuales.

La vacuna así obtenida es unas diez veces más estable que las vacunas antivariólicas existentes, presentando una mayor resistencia frente a la temperatura ambiente y permaneciendo activa a temperaturas superiores a las que normalmente se venían empleando hasta entonces.

Instituto Balaguer: Adolfo Roncal y Soria

En abril de 1941, el director del *Instituto Balaguer* de Madrid, Adolfo Roncal y Soria⁷⁸⁶, reivindicó la protección de una patente para defender sus derechos sobre un “Procedimiento de obtención de una neuro-vacuna ovina contra la viruela del ganado lanar”⁷⁸⁷ que, según él relata, es fruto de 35 años de trabajo personal; en 1915, el solicitante publicó, en la *Revista de Higiene y Sanidad Veterinaria*, los resultados de su trabajo sobre los experimentos llevados a cabo con una vacuna caprina de origen ovino, que si bien resultaba efectiva, no aportaba las ventajas suficientes para su aplicación rutinaria debido a la escasa cantidad de producto que el cáprido proporciona, su coste elevado y difícil conservación⁷⁸⁸. El problema parecía quedar mejor resuelto por el tradicional procedimiento de variolización del ganado ovino con virus natural; sin embargo, este método comenzó a mostrar algunos inconvenientes, haciéndose necesario el disponer de otro producto vacunal más seguro.

En esta dirección encauzó el dicente sus esfuerzos, con el fin de conseguir una vacuna eficaz, segura y económicamente rentable, lo cual logró atenuando el virus natural ovino por medio de su acomodación en animales de distinta especie, por pases sucesivos en: cabra/asno/cerdo/cobaya/conejo común, con lo que se consigue que el virus natural, tras el último paso realizado por inoculación intracerebral en el conejo, se transforme en un virus atenuado en su poder virulicida, capaz de proporcionar una vacuna eficaz inmunogenicamente, inocua y sin contraindicación aparente.

⁷⁸⁶ Adolfo Roncal Soria (1879-1963) estudió, entre 1895 y 1897, el oficio de practicante en el Hospital General Provincial de Madrid; al finalizar sus estudios se instaló en Reinosa (Santander); a comienzos del siglo XX se trasladó a Madrid, ejerció como practicante de Medicina y Cirugía en Hospital de la Princesa; trabajo que simultaneo con sus estudios en la Escuela de Veterinaria (1906-1910); desde 1910 trabajó en el Instituto Balaguer de Vacunación, que fuera propiedad de su tío, Jerónimo Balaguer y Balgañón, allí desarrolló un enorme número de vacunas contra la viruela humana y animal, lo que posibilitó a Roncal la apertura de la primera Clínica Veterinaria moderna, con pensión, en Madrid (Maudes 40) (MORAL RONCAL, Antonio Manuel. “La represión republicana en el Madrid de la guerra civil”. *Anales del Instituto de Estudios Madrileños*, 51: 393-416. Madrid, 2011)

⁷⁸⁷ AHOEPM, patente de invención 152.564, presentada a favor de Adolfo Roncal y Soria con domicilio en Madrid, calle de Preciados 25; era el director del *Instituto Balaguer*. El procedimiento se describe en un folio escrito a máquina a modo de memoria, que va firmada, en Madria, a 22/04/1941, la documentación de solicitud se presentó al día siguiente, el 23/04/1941; la patente se concedió el 20/03/1942 y un año después quedó publicada, lo fue el 16/04/1943.

⁷⁸⁸ RONCAL SORIA, Adolfo. “La vacuna de ternera y el virus ovino atenuado por pases en la cabra como medios preservativos de la viruela ovina”. *Revista de Higiene y Sanidad Veterinaria*, 5 (2/3): 83-88. León, 1915; el texto queda firmado, en Madrid, a 23/10/1915, por quien figura como ‘Subdirector del Instituto Balaguer’.

Guillermo Pasch y Hermanos

También en 1941 se presentó otra solicitud de patente, esta vez a favor de la firma *Guillermo Pasch y Hermanos*, para reivindicar los derechos de explotación sobre un “Procedimiento para la preparación de una vacuna contra la glosopeda”⁷⁸⁹, que se venía preparando en el extranjero, sin que hasta el momento se hubiera intentado preparar en España.

Los intentos por encontrar una vacuna verdaderamente eficaz frente a la glosopeda, fiebre aftosa o peste bovina, están jalonados de ensayos con un éxito un tanto dudoso, en los que, en el mejor de los casos, se conseguía inmunizar algún tanto por ciento del ganado tratado, pero en otros la misma vacuna servía de medio propagador de la epidemia. Era importante tener en consideración la variabilidad del germen patógeno productor de la enfermedad y fijar la naturaleza del mismo para preparar una vacuna eficaz, carente de toxicidad y sobre todo de carácter infeccioso.

El método objeto de esta patente se dirige en esa línea y se desarrolla en varias fases: obtención del virus, preparación, mezcla de las vacunas y llenado de las botellas. Para obtener el virus con la actividad necesaria, hay que determinar constantemente los tipos de los gérmenes infecciosos, dada la pluralidad de tipos del virus de la glosopeda bovina; el ensayo provisional de las nuevas especies se realiza en el mismo ganado vacuno, infectando animales inmunes por vía intracutánea, en la lengua, con el virus que se examina y comprobando el resultado a las 24 y 48 horas.

Para infectar al ganado se inyecta, en la lengua de las vacas, un total de 10 a 12 cm³ de virus; el virus puede obtenerse de animales vivos o muertos, para ello se coloca la res sobre la mesa de operaciones y, con una pinza o tenaza, se saca la lengua lo más posible, se lava para eliminar restos de pienso o saliva y se hace un corte en zona de la ampolla o afta dejando salir la linfa que se recoge en una cápsula y luego se desprende con cuidado el epitelio; los tegumentos de las aftas y la linfa se recogen 24 horas después de la infección, momento en que el grado de virulencia del virus es alto.

El virus sirve para la infección en el próximo paso; se recoge en un recipiente especial que contiene glicerina fosfatada para su conservación en frigorífico; después se tritura con polvo de cuarzo y se prepara con él una suspensión al 20%, se centrifuga en frío, esteriliza y separa por filtración; el filtrado se utiliza para la inoculación.

Una vez obtenidos los líquidos con los virus procedentes de distintas reses, se prepara la siguiente mezcla para preparar la vacuna:

50,0 % de suspensión de hidróxido de aluminio,
30, 2 % de agua adicional (hidróxido de aluminio y este
agua adicional forman la llamada "mezcla")

⁷⁸⁹ AHOEPM, patente de introducción 154.736, a favor de la firma R.S. *Guillermo Pasch y Hermanos*, con residencia en Bilbao (Vizcaya), en la Alameda de Recalde 36. La descripción del procedimiento operativo se desglosa en una memoria de catorce páginas, firmada y presentada en Madrid, el 24/10/1941, al año siguiente se concedió la patente, lleva fecha de 08/11/1942; se publicó el 16/04/1943.

3.56 % de filtrado primitivo) 0,24 % de material in-
14,2 % de líquido de nuevo lavado) feccioso en la vacuna
1,0 % de amortiguador) monovalente y
) 0,4 % en la vacuna biva-
) lente.
1,0 % de agua con formalina o sea agua conteniendo 5 % de	
formalina Schering.	

Después se mantiene en agitación continua hasta que la vacuna queda lista para envasarse en frascos que se cierran con corchos hervidos en agua fenicada, se cubren con cápsulas y llevan a una estufa incubadora a 25º C durante 48 horas; después se almacenan en frigorífico hasta que se lleven a cabo los ensayos definitivos. La vacuna debe ensayarse biológicamente, valorar su poder de infección, su contenido en gérmenes y la inmunidad que produce.

Para el ensayo del poder infeccioso se utilizan bueyes de 2 a 3 años procedentes de zonas no infectadas, que no se hayan contagiado ni estén inmunizados frente a la glosopeda. El ensayo dura siete días; si los animales vacunados enferman de fiebre aftosa, la vacuna no es útil; en caso contrario, la vacuna se considera buena en espera de que el ensayo de los gérmenes sea favorable. En el caso de que no enfermen ni los animales del grupo de prueba ni el de los del grupo control, se considera o sospecha que ambos estaban ya inmunes y se hace conveniente repetir el ensayo con nuevos animales.

El contenido de gérmenes de la vacuna se determina haciendo cultivos en caldo de glucosa y sembrando cada placa con $\frac{1}{2}$ cm³ de vacuna y se incuba, durante cuatro días, a 37º C. La vacuna no debe contener más de 10 gérmenes apatógenos aerobios en 0,5 cm³.

Después de concluir el ensayo sobre el carácter inofensivo de la vacuna, se procede a determinar su capacidad para inmunizar. Después de 15 días de vacunados, se llevan los animales al establo infectado y en él se infectan con los mismos tipos de virus utilizados; para conseguir la infección, se restriega la lengua de los animales con un trapo impregnado de la suspensión de virus, además como en el establo se encuentran junto a otros animales enfermos de glosopeda, se tiene la seguridad de una infección adicional por contacto. Después de la infección se continúa observando a los animales durante otros siete días, midiendo su temperatura; al cabo de estos días se da por terminado el ensayo. Se considera útil la vacuna si todos los animales sometidos a la prueba permanecen vivos y sanos o bien si el 50% de los animales permanece sano y los demás solo enferman ligeramente después del cuarto día.

Esteban Marsal Novoa

Durante el primer trimestre de 1943, se presentó, ante el Registro, una solicitud de patente a favor de Esteban Marsal Novoa, para proteger un invento propio sobre “Un procedimiento de preparación de sueros de animales para su aplicación terapéutica”⁷⁹⁰.

⁷⁹⁰ AHOEPM, patente de invención 160.275, solicitada por Esteban Marsal Novoa, de nacionalidad española y domiciliado en Barcelona. El procedimiento se explica y redacta en una memoria

En determinadas ocasiones, el empleo de suero animal en la práctica médica, puede dar lugar a fenómenos de anafilaxia que puede conducir a un shock e incluso a la muerte. Este fenómeno se evita sometiendo a ebullición, a 100º C, al suero; pero en la práctica esto resulta prácticamente irrealizable debido a que entre 60º y 70º C el suero se coagula. Para solventar este problema y poder obtener un suero animal inyectable que resulte inofensivo, el dicente señala haber ideado un método que consiste en agregar al suero animal ‘determinadas sustancias químicas’⁷⁹¹ capaces de provocar la transformación de las albúminas del suero, otorgándole propiedades anticoagulantes. El suero preparado de esta forma puede hervirse sin dificultad para dar origen a un suero anafiláctico, el cual puede utilizarse en medicina sin que dé lugar a fenómenos perjudiciales.

Este suero puede desecarse al vacío; tratado de esta forma, presenta mejores cualidades de conservación, siendo preciso, en el momento de su envasado, redisolverlo en agua y hervirlo a 100º C.

Laboratorios Grifols: José Antonio Grifols y Roig, José Antonio y Victor Grifols Lucas

En la primavera de 1943 José Antonio Grifols y Roig solicitó registrar una patente de introducción por diez años, para España y sus colonias, en relación a un “Procedimiento para desecar plasmas, sueros, líquidos biológicos en general y organismos inferiores, conservando al máximo sus propiedades originarias”⁷⁹².

La conservación de productos biológicos, tales como plasmas, sueros, fermentos, hormonas, bacterias y otros similares, en estado vivo, es de vital importancia en la práctica médica porque permite utilizarlos en el momento en el que se precise, aún en situaciones de urgencia, ya que por su propia naturaleza no siempre es posible su captación en la fuente de origen.

El método consiste en eliminar el agua del producto en estado de congelación, por medio de un vacío poderoso, con la colaboración de una fuerte refrigeración del vapor de agua eliminado. El vacío absorbe el agua contenida en el producto biológico; el vapor de agua liberado por el vacío es constantemente refrigerado en una instalación a muy baja temperatura, del orden de 100º C bajo cero. El producto desecado presenta un aspecto esponjoso que se disuelve fácilmente con agua destilada.

La sustancia desecada queda en un estado esponjoso, con gran porosidad, capaz de devolver a las sustancias biológicas sus propiedades; el producto desecado se disuelve fácilmente con agua destilada en el momento de su utilización, manteniendo las mismas propiedades y características que el producto original.

descriptiva de cuatro hojas, firmada y entregada en Madrid, a 8/02/1943; la patente se concedió el 3/05/1943 y se publicó el 1/06/1943.

⁷⁹¹ En la memoria no se especifica el tipo de sustancia química, solo se alude a que se utilizará cualquier sustancia química capaz de transformar las albúminas del suero en cuerpos no coagulantes.

⁷⁹² AHOEPM, patente de introducción 161.700, solicitada por José Antonio Grifols y Roig, residente en Barcelona, en la Rambla de Cataluña 102. La memoria descriptiva del procedimiento consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara. El 8/05/1943 se solicitó la patente, fue concedida el 5/06/1943, quedando publicada el 1/03/1944.

000

Unos tres años más tarde, los representantes de los *Laboratorios Grifols* solicitaron una patente de introducción por un “Procedimiento de obtención de aminoácidos de aplicación parenteral”⁷⁹³, con el fin de obtener el privilegio de su fabricación exclusiva, dentro del territorio nacional.

El método en cuestión permitía obtener aminoácidos a partir de compuestos proteicos de un modo industrial. Hasta entonces, los aminoácidos se podían obtener por hidrólisis de las proteínas, bien mediante una hidrólisis ácida, bien mediante una hidrólisis triptica. Ambos métodos presentaban ciertos inconvenientes: la potente acción de los ácidos minerales y el calor, utilizados en la hidrólisis ácida, produce condensaciones y desnaturalización de algunos aminoácidos esenciales, como el triptófano y la metionina, que llegan a desaparecer; por otro lado, la hidrólisis triptica es, a veces, incapaz de hidrolizar completamente las proteínas en sus aminoácidos, quedando productos intermedios, que pueden resultar nocivos para la administración parenteral. Con la dificultad añadida de que, con estos métodos, la purificación resulta muy difícil y, de ser completa, se consigue a expensas de una notable disminución del rendimiento.

Teniendo conocimiento de un nuevo método industrial de gran rendimiento y pureza para la obtención de aminoácidos, desarrollado en Inglaterra y Estados Unidos, y que resuelve los problemas citados, los dicentes, reivindican, de acuerdo con la legislación vigente, el privilegio de su fabricación en exclusiva. El procedimiento se caracteriza porque, para su desarrollo, se utilizan los fermentos y la albúmina de algunos organismos como levaduras, hongos, bacterias y otros similares, mediante los cuales se produce una hidrólisis de tipo enzimático, parecida a la que experimentan las albúminas en el tracto intestinal durante la digestión, separando los aminoácidos constituyentes de la proteína⁷⁹⁴. Obtenido el producto bruto, se purifican los aminoácidos tratándolos con lactato de plomo que luego se elimina con sulfhídrico. A fin de librar a los aminoácidos de sustancias pirógenas, se purifica aún más empleando tierras absorbentes y carbón activo. Como paso final se somete al producto a un proceso de esterilización y envasado, dejándolo listo para su administración parenteral en forma de inyectables.

000

Al cabo de unos años, en el verano de 1958, otra vez los representantes de los *Laboratorios Grifols*, en este caso encabezados por los hermanos José Antonio y Víctor Grifols Lucas, solicitaron una patente para proteger un “Procedimiento para facilitar la disolución rápida de la Globulina Gamma seca”⁷⁹⁵, esta vez de invención propia.

⁷⁹³ AHOEPM, patente de introducción 172.813, reivindicada a favor de los *Laboratorios Grifols* S.A., empresa farmacéutica domiciliada en Barcelona, Rambla de Cataluña 102. El registro de la solicitud es de fecha 21/02/1946, en mayo del mismo año se concedió la patente, el 14/05/1946 y se publicó el 16/06/1946. El procedimiento, desarrollado en el extranjero, especialmente en Inglaterra y Estados Unidos, se describe en una memoria de cuatro hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.

⁷⁹⁴ Para aumentar el rendimiento y aprovechar al máximo la fuerza fermentativa, puede añadirse, mientras se realiza la hidrólisis, una albúmina extraña procedente de la leche, carne, gluten u otro producto similar.

⁷⁹⁵ AHOEPM, patente de invención 243.209, solicitada en representación de los *Laboratorios Grifols* S.A., por José Antonio y Víctor Grifols Lucas, constando como domicilio el del laboratorio, en la

La gammaglobulina es un medicamento obtenido por fraccionamiento de las proteínas del plasma sanguíneo que se emplea, con gran eficacia, para la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas. Las globulinas gamma en disolución han de conservarse en nevera para mantener su actividad, sin embargo, el mejor modo de conservarlas es en estado seco. Pero, hasta el momento de presentar este procedimiento, las gammaglobulinas desecadas tardaban mucho en disolverse completamente cuando se reconstituían para su administración parenteral; con el fin de facilitar la rápida disolución de la gammaglobulina, presentan este método que consiste en incorporar al medicamento, bien antes de desecado o una vez seco, ciertas sustancias inocuas y terapéuticamente inactivas, con las que se consigue una disolución de la gammaglobulina prácticamente inmediata. Estas sustancias aceleradoras del proceso de disolución pueden ser hidratos de carbono, como la lactosa o la sacarosa, en la proporción de entre un 5% a un 50% del peso de gammaglobulina, o bien sales de aniones bivalentes o polivalentes de metales alcalinos o alcalinotérreos, citándose como la más adecuada el sulfato sódico en una proporción de entre el 1% y el 30% del peso de globulina gamma. Para potenciar aún más la rapidez de disolución del medicamento, se aprovecha el sinergismo de acción, añadiendo, simultáneamente, los hidratos de carbono y las sales, en las proporciones indicadas, a la gammaglobulina en estado líquido, antes de proceder a su desecación.

Hijos de Domingo Queraltó

A punto de expirar el año 1943, la firma sevillana *Hijos de Domingo Queraltó*, solicitó la protección de una patente para reivindicar los derechos de explotación sobre un “Procedimiento de fabricación de vacunas con vehículo graso”⁷⁹⁶, desarrollado y llevado a efecto en el extranjero, principalmente en Alemania. Se trata de preparar suspensiones bacterianas oleosas utilizando vehículos grasos inyectables, como el aceite de oliva neutro, aplicable no solo a la vacuna tífico paratífica (A y B), vacuna TAB, sino también a cualquier otro tipo de vacuna de uso parenteral.

El primer paso para la fabricación de las vacunas es la selección de gérmenes para obtener cepas con abundante antígeno Vi, estos gérmenes se cultivan en medios adecuados, se emulsionan, someten a formolización y se llevan a estufa durante 24 horas, después se centrifuga dos veces con el fin de eliminar restos del medio de cultivo, se separan los gérmenes que se emulsionan en aceite, utilizándose como emulsionante un jabón oleico. Después se numeran los gérmenes para su ulterior proceso de dilución, llenado de ampollas y proceso de esterilización.

Rambla de Cataluña 102, en Barcelona. La solicitud en el Registro se presentó el 10/07/1958, la patente se concedió el 30/07/1958 y la publicación se realizó el 16/12/1958. El procedimiento que se reivindica es expuesto en una memoria descriptiva que consta de cuatro hojas numeradas y escritas a máquina por una sola cara.

⁷⁹⁶ AHOEPM, patente de introducción 163.966, solicitada a favor de la entidad *Hijos de Domingo Queraltó*, con domicilio social en Sevilla. El procedimiento se expone en una memoria descriptiva de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, componiendo un total de ciento setenta y tres líneas. La patente se solicitó el 2/12/1943, al día siguiente, el 3/12/1943 se concedió y se publicó el 1/03/1944.

Laboratorios Químico Biológicos Pagés & Sarrias S.A.: Manuel Miserachs Rigalt

En el verano de 1944, el día de san Fermín, Manuel Miserachs Rigalt, en representación de los *Laboratorios Químico Biológicos Pages & Sarrias S.A.*, presentó en el Registro de la Propiedad Industrial la documentación exigida para solicitar una patente que acreditara sus derechos sobre “Un procedimiento para la obtención en forma pulverulenta de sueros, virus, lisados y similares, de origen humano o animal, para su aplicación a la medicina y veterinaria”⁷⁹⁷, fruto de un trabajo de invención propia.

Para el tratamiento preventivo y curativo de muchas enfermedades se utilizan sueros, lisados, virus y similares, administrados por vía oral o parenteral. Hasta el momento de presentar este procedimiento, estos medios curativos se conservaban en estado líquido pero, en estas condiciones, su actividad disminuye rápidamente, hasta perder sus propiedades curativas o preventivas. Con el objeto de mantener su actividad, se expone este procedimiento que consiste en precipitar las proteínas mediante agentes químicos precipitantes, tales como el sulfato de magnesio; una vez que se ha producido la precipitación de las proteínas, se separan estos agentes químicos por decantación o sedimentación, para obtener un residuo que es secado al aire o en estufa, a baja temperatura o al vacío; una vez seco, se pulveriza hasta convertirlo en un polvo fino, impalpable y se procede a su envasado. En este estado pulverulento se conserva eficazmente, manteniendo su actividad inalterable hasta el momento de su aplicación terapéutica, en el que se reconstituye fácilmente con un disolvente líquido, como la solución fisiológica de cloruro de sodio, para su administración con inyectables por vía parenteral.

Alberto Llach Puig

Con el objeto de implantar en España “Un procedimiento para la preparación de sueros, virus, lisados y similares de uso en medicina y veterinaria, en forma pulverulenta”⁷⁹⁸, otro empresario, Alberto Llach Puig, presentó en el mes de julio de 1944, una solicitud de patente de introducción sobre un procedimiento parecido al de los *Laboratorios Grifols*, también desarrollado en los Estados Unidos y desconocido en España. El método consiste en someter a los sueros, virus, lisados y similares a un tratamiento químico para precipitar las proteínas, recogiendo después el precipitado por decantación o filtrado y sometiénolo a una desecación al aire, con vacío o en estufa a baja temperatura, hasta obtener un residuo sólido y seco que se somete a trituración y pulverización para lograr un polvo seco e impalpable que se envasa en

⁷⁹⁷ AHOEPM, patente de invención 166.790, solicitada a favor de Manuel Miserachs Rigalt y de la razón social *Laboratorios Químico Biológicos Pages & Sarrias S.A.*, ubicados en Barcelona. La memoria en la que se explica el procedimiento consta de cinco hojas numeradas, escritas a máquina por una sola cara. La fecha de entrega de la solicitud es el 7/07/1944, se concedió al siguiente día, 8/07/1944 y se publicó el 16/09/1944.

⁷⁹⁸ AHOEPM, patente de introducción 166.871, solicitada a favor de Alberto Llach Puig, vecino de Barcelona. La reivindicación sobre los derechos de fabricación se solicita presentando una descripción del procedimiento en una memoria de cuatro hojas foliadas, entregada el 14/07/1944; la patente se concedió al día siguiente, el 15/07/1944 y fue publicada el 1/10/1944.

dosis adecuadas. El elemento diferenciador, en este caso, reside en el agente empleado: Alberto Llach Puig utiliza acetona como precipitante de las proteínas.

José María Massons Esplugas

También durante el verano de 1944 se presenta ante el Registro una solicitud de patente por “Un procedimiento para la preparación de plasmas o sueros animales al objeto de hacerlos inocuos apropiadamente para substituir el plasma humano en las transfusiones”⁷⁹⁹, solicitada a favor de José María Massons Esplugas.

En la práctica de las transfusiones directas, es fundamental seleccionar previamente al donante de sangre, de modo que donante y receptor pertenezcan a grupos compatibles. Con objeto de evitar los problemas de incompatibilidad, se venía sugiriendo el empleo de plasmas humanos desprovistos de sus elementos celulares, glóbulos rojos y blancos, lo que permitía una mejor y más fácil conservación y transporte; pero, dado su origen, el autor interpreta lo limitado de la cantidad obtenida. Por otro lado, se había intentado utilizar plasmas o sueros animales en substitución del plasma humano, pero esto dio lugar a casos de anafilaxia que obligaron a desechar el procedimiento.

Se pensó entonces en la manera de destruir el poder anafiláctico de los sueros animales; como primera idea, se sugirió encontrar algún método que impidiera que los sueros coagulen cuando se calienten por encima de 80° C, a esta temperatura las albúminas, posibles causantes de los shocks anafilácticos, pierden sus propiedades específicas. Sin embargo, tampoco fue la solución, porque aunque los albuminoides pierdan sus propiedades específicas, adquieren otras antigénicas que pueden desencadenar un shock anafiláctico cuando se inyectan por segunda vez, por tanto, en la práctica médica, esto también se desechó.

Todos estos reveses, no desmoralizaron al peticionario quien, persistiendo en sus ensayos, diseñó un método que permitía inyectar suero animal substituyendo al suero humano, en su opinión, sin peligro alguno para el receptor. Consiste el procedimiento en bloquear los grupos amínicos NH₂ de las moléculas albuminoides, con ello se anula su poder anafiláctico; el demandante propone tratar el suero o plasma animal con sustancias químicas, como ceteno, ácido perclórico, aldehído fórmico u otras de similar acción, bien de modo aislado, bien utilizando simultáneamente varias de ellas, cuya acción puede facilitarse mediante el calor.

El bloqueo del grupo básico NH₂ del aminoácido terminal de la molécula albuminoide deja libre el grupo ácido carboxílico COOH terminal no bloqueado; para neutralizar la reacción ácida, se puede utilizar un álcali u otros cuerpos de reacción básica. Una vez obtenido un plasma inocuo, substituto del plasma humano, se le puede adicionar un conservador, para que se mantenga activo y en buenas condiciones

⁷⁹⁹ AHOEPM, patente de invención 166.963, solicitada por José María Massons Esplugas, vecino de Barcelona, quien describe y detalla el procedimiento objeto de la patente en una memoria escrita a máquina a lo largo de cinco páginas numeradas; este escrito, junto con la documentación requerida para la solicitud, se presentó en el Registro el 11/07/1944, la patente se concedió el 26/07/1944 y fue publicada el 1/10/1944.

durante el tiempo necesario hasta su utilización, a temperatura ambiente y sin condiciones especiales de conservación y apto para transfusiones.

000

Al año siguiente, José María Massons Esplugas, solicitó que se le reconocieran los derechos sobre un certificado de adición por unas “Mejoras en el objeto de la patente principal número 166.963”⁸⁰⁰. En la patente principal se reivindicaba un procedimiento para preparar sueros y plasmas animales que permitieran substituir el plasma humano en las transfusiones; observaciones y ensayos posteriores, permiten postular que el procedimiento descrito en la patente principal puede resultar también beneficioso y útil para preparar productos biológicos que, con fines alimenticios o terapéuticos, se emplean en medicina y veterinaria. El certificado de adición es una ampliación del mismo método para aplicarlo a una nueva clase de productos terapéuticos o alimenticios.

Laboratorios Reunidos S.A.

Durante el verano de 1945 se entrega ante el Registro una solicitud de patente de invención sobre “Un procedimiento para la obtención de un suero que inmuniza a un tiempo al ganado porcino contra la peste y contra la infección septicémica”⁸⁰¹. El procedimiento consiste en la preparación de un suero polivalente que, con solo una inoculación, inmunice a la vez a las pjaras de cerdos frente a la peste porcina y frente a la infección septicémica; para ello se utiliza como vehículo para recibir los gérmenes de la inmunización antisepticémica el propio suero antipestoso, elaborado por método oficial y utilizando solamente aquellos que den su máxima titulación en las valoraciones reglamentarias, procurando que el volumen total del suero a inyectar sea el mismo que si se fuera a inmunizar frente a una sola enfermedad.

Para una concentración adecuada de gérmenes en el suero, se debe efectuar una concentración al máximo en cultivos adecuados, con el fin de obtener una emulsión bacteriana de gérmenes antisepticémicos que presente una concentración por centímetro cúbico de setecientos cincuenta millones depasterelas, setecientos cincuenta millones de salmonelas y quinientos millones de escherichias. Con estas concentraciones, se combina con el suero antipestoso, obteniéndose un suero con doble efecto inmunizante, sin perder ninguna de las cualidades de sus componentes parciales, facilitando el trabajo de inmunización de las pjaras frente a tales afecciones.

⁸⁰⁰ AHOEPM, certificado de adición 170.680, solicitado por José María Massons Esplugas, residente en Barcelona. El escrito en el que detalla las mejoras forma una memoria descriptiva de tres hojas, entregadas junto con el expediente de solicitud el 6/08/1945; la concesión tuvo lugar al mes siguiente, el 3/09/1945 y quedó publicada el 1/10/1945.

⁸⁰¹ AHOEPM, patente de invención 170.162, a favor de *Laboratorios Reunidos S.A.*, con domicilio social en Madrid. El procedimiento se desarrolla en una memoria descriptiva de cuatro hojas mecanografiadas y numeradas. La solicitud de patente es de 9/06/1945, la patente se concedió el 11/06/1945 y se publicó el 16/07/1945.

Leocadia Rabassa Raab

El mismo procedimiento ya comentado por solicitantes anteriores, pero esta vez orientado a sus aplicaciones terapéuticas en veterinaria, fue solicitado en agosto de 1945 por Leocadia Rabassa Raab, bajo el título de “Un procedimiento para la preparación de plasmas, sueros, vacunas y demás productos biológicos, para hacerlos inocuos en sus aplicaciones terapéuticas de veterinaria”⁸⁰².

El procedimiento consiste en someter el suero, vacuna, plasma u otros productos biológicos a la acción de ciertas sustancias químicas, como ceteno, ácido perclórico o aldehído fórmico, bien solas o combinadas, mediante la acción del calor; por la acción de estas sustancias se desvía el pH al lado ácido, debido al predominio del grupo carboxílico COOH no bloqueado; para neutralizar esta situación, se añaden álcalis u otros cuerpos de reacción básica. Una vez obtenido el producto, puede adicionarse al suero, vacuna, plasma o producto biológico tratado, un agente conservador, para conseguir una conservación, sin cuidados especiales de temperatura y demás, prácticamente indefinida.

Distribuidora Española de Productos S.A. (DEPSA): José Ruiz Merino

Entrado el año 1946, José Ruiz Merino presentó un expediente sobre un “Procedimiento de obtención de una vacuna antitifo-paratífica”⁸⁰³. Se trata de una vacuna tifo-paratífica con bacilos muertos al verde brillante.

El bacilo tífico presenta tres tipos de determinantes antigénicos: un factor flagelar H, un factor somático O y un factor denominado Vi. Según la experiencia del autor, la fracción antigénica más interesante es el factor Vi, ya que los anticuerpos que es capaz de producir proporcionan una poderosa protección frente al tifus; en segundo lugar quedaría el factor O. Por lo tanto, para que una vacuna tifo-paratífica sea eficaz es necesario que contenga los factores Vi y el factor O. Hasta ese momento, los métodos utilizados para matar los bacilos tíficos ocasionaban la destrucción del factor Vi, que también es atacado por el ácido fénico utilizado como antiséptico-conservador de la vacuna. La solución estaría en una técnica que asegurara la muerte del bacilo tífico pero que conservara los antígenos Vi y O, la cual, en opinión del peticionario, constituye el objeto de la patente.

El procedimiento consiste en someter al antígeno Vi a la acción de una serie de antisépticos, como el mercurocromo, verde de malaquita y verde brillante, siendo el más adecuado, según sus propias experiencias, el verde brillante, ya que las suspensiones preparadas con él conservan íntegramente, y por más tiempo, el antígeno Vi.

⁸⁰² AHOEPM, patente de invención 170.697, solicitada por Leocadia Rabassa Raab, de nacionalidad española, domiciliada en Barcelona. La memoria en la que se describe y reivindica el procedimiento consta de cuatro hojas foliadas; se entregó, junto con la solicitud, el 8/08/1945, la patente se concedió el 3/09/1945 y se publicó el 1/10/1945.

⁸⁰³ AHOEPM, patente de invención 173.403, solicitada a favor de José Ruiz Merino, español residente en Madrid. Desglosa el procedimiento en una memoria descriptiva compuesta por seis hojas, mecanografiadas y numeradas, que presentó junto con la documentación pertinente para la solicitud el día 1/05/1946; la patente se concedió el 3/05/1946 y se publicó el 1/06/1946.

La técnica operatoria consiste en seleccionar cepas que contengan antígenos Vi y O que son sembradas en agar común en frascos Roux, se incuba a 37° durante 24 horas, al cabo de las cuales se recoge el cultivo en unos 20 cm³ de suero Ringer por cada frasco Roux. La suspensión así obtenida se hace pasar por un matraz vacío y estéril que hará de colector, atravesando un tamiz muy fino capaz de retener las partículas groseras del medio de cultivo. Una vez que todas las suspensiones tamizadas de todos los frascos Roux son recogidas en el matraz colector, se procede a la titulación de esta suspensión madre, para determinar el número de bacterias contenidas por centímetro cúbico y poder calcular el volumen de la vacuna que se puede obtener por dilución de la suspensión concentrada. Con estos datos, se añade a la suspensión madre contenida en el colector, la cantidad precisa de una solución alcohólica de Verde brillante al 1% para que, cuando haya de diluirse la vacuna, quede el Verde brillante al 1%. En estas condiciones se mantiene la solución madre, con el Verde brillante, durante seis días, a temperatura ambiente y al resguardo de la luz y de la humedad; con esto se logra una esterilización completa de todos los bacilos tíficos y paratíficos. Para terminar de preparar la vacuna solo queda añadir la cantidad de suero Ringer calculada de antemano.

El Verde brillante esteriliza la vacuna por su acción bactericida y bacteriostática y, a la vez, rodea al bacilo formando como una cubierta protectora de sus estructuras químicas, entre las que se encuentra el factor antigénico Vi, al que conserva por largo plazo, garantizando la actividad de la vacuna. En resumen, el Verde brillante actuaría como un elemento antiséptico produciendo la muerte del bacilo e impidiendo a la vez la destrucción del antígeno Vi, sirviendo además como agente conservador de la vacuna de un modo prácticamente indefinido. El autor mantiene que el porcentaje de éxito obtenido con esta vacuna tifo-paratífica de bacilos muertos al Verde brillante ha sido notablemente superior al obtenido con otras vacunas, debido a la buena respuesta en producción de anticuerpos desarrollada por el nivel y calidad de antígeno Vi presente en la vacuna.

000

De nuevo como inventor y en representación de la empresa *Distribuidora Española de Productos S.A. (DEPSA)*, José Ruiz Merino presentó otra solicitud de patente sobre un “Procedimiento para la obtención de una vacuna anti-pertussis”⁸⁰⁴.

El germen productor de la tosferina es *Haemophilus pertussis*, también denominado *Bordetella pertussis*. La estructura antigénica del *Haemophilus pertussis* sufre modificaciones en los subcultivos, pasando de la fase I, que es en la que se encuentra al ser aislado, a las fases II, III y IV, en las que va perdiendo las propiedades antigénicas que presenta al completo en la fase I. El valor inmunizante, y por tanto la eficacia de una vacuna anti-pertussis, está íntimamente relacionado con las características antigénicas que posee el germen en la fase I.

⁸⁰⁴ AHOEPM, patente de invención 176.356, solicitada a favor de la empresa madrileña *Distribuidora Española de Productos S.A. (DEPSA)*; el procedimiento fue diseñado por José Ruiz Merino. Este se describe en una memoria, compuesta por siete folios mecanografiados y numerados, firmada y entregada en Madrid el 8/01/1947, la patente se concedió al día siguiente, el 9/01/1947 y se publicó el 1/03/1947.

Hasta el momento en que se presenta este procedimiento, los métodos empleados para preparar las vacunas anti-pertussis, a la vez que ocasionan la muerte del *Haemophilus pertussis*, destruían las estructuras antigénicas de la fase I, que son además alteradas por los antisépticos utilizados como conservadores (ácido fénico y tricresol, entre otros). La solución estaría en una técnica que asegurara la muerte de *Haemophilus pertussis*, a la par que conservara las características antigénicas de la fase I y garantizara la esterilidad y estabilidad a largo plazo de la vacuna.

Con esta intención, el inventor declara haber realizado una serie de ensayos, probando la acción de una serie de antisépticos sobre suspensiones de *Haemophilus pertussis* en fase I, a fin de evaluar las alteraciones experimentadas en su estructura antigénica. De entre todos los probados fue con el mercurocromo con el consiguió una mayor estabilidad en la estructura antigénica.

El *modus operandi* comienza con una selección de cepas que antigénicamente se encuentren en fase I, con las que se hacen siembras en medios de cultivo habituales en frascos Roux, se incuban a 37° C durante 24 horas, al cabo de las cuales se recogen los cultivos con unos 20 cm³ de suero fisiológico por frasco Roux. La suspensión así obtenida se hace pasar por un tamiz muy fino, para retener las partículas goseras del medio de cultivo, hacia un matraz vacío y estéril que hará de contenedor. En este momento se procede a la titulación de esta emulsión madre para determinar el número de bacterias por centímetro cúbico y así calcular el volumen de vacuna que se podrá obtener diluyendo la suspensión concentrada. Con estos datos se añade, a la suspensión madre, una solución de mercurocromo en agua al 5%, para que al diluirse la vacuna quede una concentración de mercurocromo al 1 por 10.000. Esta suspensión madre con el mercurocromo se mantiene durante cuatro días a temperatura ambiente y a resguardo de la humedad y la luz, al cabo de los cuales se habrá conseguido la esterilización completa de *Haemophilus pertussis*. Se termina la preparación de la vacuna con la adición de la cantidad calculada de antemano de suero fisiológico.

El mercurocromo como antiséptico bactericida consigue la muerte del *Haemophilus pertussis* y conserva la estructura antigénica de la fase I, garantizando a perpetuidad la esterilización de la vacuna y consiguiéndose, según el autor, una vacuna de gérmenes muertos, estéril, estable y activa inmunogenicamente.

Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS S.A.)

Los investigadores del madrileño *Instituto de Biología y Sueroterapia* presentaron ante el Registro, con fecha 30 de junio de 1948, una solicitud de patente de invención por unos “Perfeccionamientos en la elaboración de medicamentos inyectables, particularmente de vacunas, privándolos de las reacciones febriles inespecíficas”⁸⁰⁵.

Los medicamentos administrados por vía parenteral en forma de inyectables, pueden contener pirogenos que, si no se eliminan, pueden ocasionar accidentes

⁸⁰⁵ AHOEPM, patente de invención 184.370, solicitada a favor del *Instituto de Biología y Sueroterapia*, empresa con domicilio en Madrid, en la calle de Bravo Murillo 53. El procedimiento presentado se describe en una memoria explicativa de cinco hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara. La solicitud se presentó el 30/06/1948, la patente se concedió el 11/11/1948 y quedó publicada antes de que acabara el año, el 16/12/1948.

graves, incluso mortales. Los primeros intentos para su eliminación estaban basados en su adsorción con carbón activo o placas de amianto, que dieron resultados poco satisfactorios. De acuerdo con su análisis químico, estos pirogenos son polisacáridos, por lo que se pensó en destruirlos por vía fermentativa, utilizando diversas enzimas del tipo de las carbohidrasas, se sometería al producto medicamentoso a un proceso de digestión con carbohidrasas apropiadas y específicas para cada tipo de pirogeno, proceso que resultaba efectivo en general; pero cuando se trata de vacunas, las enzimas utilizadas para digerir los pirogenos, pueden destruir también, al menos parcialmente, el poder antigénico de las vacunas. Para resolver este delicado problema, los investigadores de este laboratorio desarrollaron un amplio trabajo para desvelar las diferencias estructurales entre los antígenos vacunantes, en concreto de las bacterias Gram negativas, de naturaleza glúcido-lipídica, frente a la de los pirogenos, de naturaleza glucídica.

Para preparar vacunas que conserven toda su actividad y potencialidad antigénica y estén exentas de pirogenos, habría que destruir los hidratos de carbono nocivos que no poseen naturaleza antigénica, para ello emplean carbohidrasas de los siguientes tipos: α -glucosidasa, β -h-fructosidasa, β -glucosidasa, α -galactosidasa, α -manosidasa, β -galactosidasa y amilasa. El procedimiento consiste en someter al producto a una digestión selectiva con carbohidrasas, a temperaturas de entre 25° y 40° C, a un pH de entre 4 y 8, durante media y diez horas, utilizando en cada caso el enzima apropiado para destruir el pirogeno, dejando intacto el antígeno de la vacuna. Al eliminar los pirogenos, las vacunas preparadas dejarían de presentar los efectos tóxicos y febriles inespecíficos atribuibles a los estos.

000

Ya en 1950, de nuevo los representantes del *Instituto de Biología y Sueroterapia* solicitaron la protección de una patente de introducción acerca de “Un procedimiento de liofilización de productos biológicos”⁸⁰⁶. En realidad se trata de unos perfeccionamientos sobre el procedimiento de liofilización ya practicado desde hace años tanto en el extranjero como en España.

Desde 1940 se venían utilizando, en España, procedimientos de liofilización que permitían conservar, por desecación, plasmas y sueros. Los investigadores de IBYS adaptaron, como el más conveniente, el utilizado en los laboratorios de la *Rockefeller Foundation* en los Estados Unidos de Norteamérica. Dicho procedimiento servía para conservar liofilizados un elevado número de productos de escaso volumen individual, para ello utilizaban unos dispositivos liofilizadores especiales, en los que era posible regular el grado de vacío y la temperatura de congelación. Los productos a liofilizar son enfriados previamente hasta congelación antes de ser aplicados al dispositivo liofilizador, que consiste en una cubeta de doble pared que queda cerrada herméticamente durante el funcionamiento, el espacio entre paredes comunica con la

⁸⁰⁶ AHOEPM, patente de introducción 192.154, solicitada a favor del *Instituto de Biología y Sueroterapia*, entidad española, domiciliada en Madrid, calle de Bravo Murillo 53, demandando los derechos de explotación en España sobre el procedimiento que se venía empleando en los laboratorios de la *Rockefeller Foundation* en Estados Unidos. La descripción del método reivindicado se desarrolla en una memoria de cuatro páginas que se presentó, junto con la solicitud, el 17/03/1950, la patente se concedió al día siguiente, el 18/03/1950 y se publicó el 16/04/1950.

bomba de vacío y, en el interior de la cubeta, se coloca la mezcla refrigerante que hace descender la temperatura a límites bajo cero de entre -20º y -70º C. De la pared exterior de la cubeta salen numerosos tubos de goma flexibles y de corta longitud, en los que se ajustan las ampollas o frascos que contienen los sueros, plasmas o líquidos biológicos que se trata de liofilizar. Cuando no hay recipientes aplicados, estos tubos se obturan por medio de tapones, al ponerse en marcha la bomba, una vez introducida la mezcla refrigerante, se crea un grado de vacío de 0,5 mm de mercurio, después no hay más que ir sustituyendo los tapones por recipientes o ampollas que contengan la substancia a liofilizar, los cuales permanecen exteriormente a la cámara de vacío y congelación del liofilizador y a la vista del operador. El vapor de agua extraída se condensa en el fondo del espacio entre paredes, evacuándolo cuando sea necesario.

Se realiza así una liofilización múltiple y continua en recipientes o ampollas independientes. El tiempo de duración del proceso de liofilización depende del grado de humedad y volumen del producto a tratar, considerando que, como mínimo, se deseca a razón de un centímetro cúbico de agua por minuto.

000

Los técnicos del *Instituto de Biología y Sueroterapia* se interesaron no solo en la preparación de medicamentos, sueros y disolventes, sino también en diseñar sistemas autoinyectables y de conexión entre frascos o viales, dotados de aguja, adecuados para preparar, de un modo fácil y aséptico, soluciones de medicamentos destinados a ser transfundidos.

Con el objeto de optimizar el espacio de almacenaje y preparar en el momento de su aplicación soluciones medicamentosas, los técnicos del *Instituto de Biología y Sueroterapia* requirieron, del Registro de la Propiedad Industrial, la concesión de una patente que defendiera sus derechos de propiedad sobre unos “Perfeccionamientos en el sistema preparador de soluciones medicamentosas para ser transfundidas”⁸⁰⁷.

Estas soluciones, aplicadas mediante transfusiones intravenosas gota a gota, están formadas por un producto activo que va disuelto en, por ejemplo, suero fisiológico. La variación de soluciones de probable aplicación es sumamente numerosa, y su almacenamiento en frascos grandes precisaría de un espacio considerable; por ello se considera más ventajoso, de cara a la optimización del espacio de almacenaje, tener preparado en frascos grandes el suero base común que se estime necesario por un lado y el producto activo, contenido en frascos pequeños, por otro. En el momento necesario, basta realizar la disolución del producto activo requerido por el paciente, según su patología, en el suero fisiológico; para ello, los solicitantes presentan un sistema perfeccionado, objeto de la invención, por el que la disolución se prepara de un modo sencillo, rápido y aséptico.

El objeto de la invención consiste en un sistema de conexión entre ambos frascos, dotado de una aguja de punción que permite el paso de los líquidos de un frasco a otro; primero se pasa parte del líquido base, o suero, desde el frasco grande al

⁸⁰⁷ AHOEPM, patente de invención 237.223, solicitada a favor del madrileño *Instituto de Biología y Sueroterapia* S.A., con fecha 20/08/1957; la patente se concedió el 15/10/1957 y se publicó el 16/02/1958. El procedimiento se defendió y reivindicó a través de una memoria descriptiva compuesta por siete hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.

pequeño que contiene el producto activo, para su disolución: después, por medio de presiones ejercidas en los espacios no ocupados de los frascos, se pasa el líquido mezclado del frasco pequeño al grande, desde el cual ha de ser aplicada la solución mediante transfusión por goteo. El dispositivo que se patenta permite que todas las operaciones y manipulaciones se hagan en condiciones adecuadas de asepsia.

Francisco de Paula Agustí Corantí

En el primer trimestre de 1951, Francisco de P. Agustí Corantí reivindicó que se le garantizaran, a través de una patente, los derechos de propiedad para la explotación industrial exclusiva sobre “Un procedimiento para la fabricación de productos biológicos de tipo antígenos y vacunas integrales, para su uso terapéutico como preventivos, desensibilizantes e inmunizantes”⁸⁰⁸.

Cuando se trata de obtener productos biológicos del tipo de sueros o vacunas por medio de inoculación o pases en animales productores, siempre hay que contar con la variabilidad que supone el estado en que se encuentra el animal y su propio metabolismo, condiciones de pH y potencial de óxido-reducción del tejido animal, lo que redundará en el nivel de estabilidad y de eficacia del producto biológico, suero o vacuna a preparar. Por otro lado los gérmenes, virus o bacterias, pueden variar su virulencia en función del tiempo, del clima, del medio en que se hallen y de las condiciones de conservación. Todas estas incertidumbres las resuelve el recurrente mediante un método industrial, de su propia invención, que controla los factores que puedan ser causa de variabilidad y de alteraciones.

La técnica operatoria consiste, en primer lugar, en la obtención de los gérmenes, virus o bacterias y su aislamiento por micro-aspersión, siembras o filtraciones, en medios de cultivo adecuados que presenten pH y RH y condiciones lo más semejantes posible a las que presentan las zonas del cuerpo humano (plasma, sangre, mucosas, tejidos u órganos) donde los virus o bacterias se van a desarrollar o por las que tienen tropismo. A continuación realiza una selección de las cepas de los virus y bacterias, en cuanto a su poder inmunizante, y procede a la preparación del antígeno o vacuna integralmente, o sea a partir del mismo medio de cultivo en el que se encuentre la bacteria o virus, con sus toxinas de excreción y los productos reaccionales y metabólicos. Una vez dosificado el producto, se procede a su esterilización por procedimientos físico-eléctricos, del tipo de radiaciones de infra-rojos o ultra-violeta, o por calefacción disgenética, esterilización reforzada con sustancias químicas del tipo de los cresoles, formoles, ácido fumárico, aminas fenólicas, resorcinas y otros en solución tamponada. El control de esterilización se comprueba por resiembras del producto en medio de cultivo idéntico al de procedencia. Realizado el chequeo de esterilización, el producto se conserva liofilizado (congelación y evaporación al vacío), o en ambientes frigoríficos, según las características de cada germen.

⁸⁰⁸ AHOEPM, patente de invención 197.147, solicitada a favor de Francisco de P. Agustí Corantí, del que figura como residencia la Avenida del Generalísimo Franco 417, 2º, en Barcelona. La memoria descriptiva, en la que explica su procedimiento, consta de ocho hojas numeradas y está firmada, en Barcelona, el 21/03/1951; la solicitud se presentó el día 27/03/1951, concediéndose la patente el 28/04/1951, quedó publicada el 1/06/1951.

Estos productos biológicos, del tipo de antígenos y vacunas integrales, perfectamente manejables, quedan listos para su preparación por disolución o en forma de emulsión en el momento previo a su administración por vía hipodérmica, parenteral, intramuscular o endovenosa. Estos preparados también pueden ser administrados por vía per-lingual, digestiva *per os*, percutánea, en nebulización o aerosol e incluso por vía rectal, en forma de supositorios, según lo aconseje la terapéutica. Los resultados obtenidos con estos productos biológicos del tipo antígenos y vacunas integrales, según la experiencia del recurrente, han sido muy satisfactorios.

Antonio López Suárez

En la misma fecha, 22 de diciembre de 1951, Antonio López Suárez, presentó ante el Registro de la Propiedad Industrial, tres solicitudes de patente sobre otros tantos procedimientos de preparación de vacunas o sueros y cuya numeración es correlativa. La primera de ellas se refiere a un “Procedimiento de obtención de vacuna contra la agalaxia de ovejas y cabras”⁸⁰⁹.

La agalaxia es una enfermedad infecciosa y grave de ovejas y cabras, provocada por distintos tipos de *Mycoplasma*, que destruyen el epitelio glandular de la mama, causando, además, mastitis; la enfermedad transcurre con artritis, querato-conjuntivitis y abortos en hembras preñadas. En las explotaciones ganaderas, los animales que no producen leche resultan económicamente inútiles, por eso es de vital importancia la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. El solicitante propone una vacuna adecuada a estos fines y que ha reportado, a su juicio, unos resultados óptimos.

Según la técnica operatoria, lo primero sería aislar el germen productor de la enfermedad (según el autor un ‘virus’) de la leche de cabras y ovejas infectadas y también de cerebro e hígado de animales muertos contaminados. La recogida se hará lo más asépticamente posible y el aislamiento por bujía esterilizante. El ‘virus’ así obtenido, se inocular en la membrana corioalantoidea de embriones de pollo de nueve días de desarrollo; al cabo de cuatro días de incubación del germen se rompe el huevo por la zona de la cámara de aire y, ayudándose de una pipeta y de unas pinzas, se sacan líquidos, membranas y embrión y se trituran en un molino coloidal, siempre bajo condiciones de esterilidad. El ‘virus’ se cultiva también en caldo Martin suero o caldo de ternera suero con el fin de obtener un mayor crecimiento. Triturados todos los elementos por separado, se prepara la fórmula siguiente: embriones (1 parte), líquidos (2 partes), membrana (1 parte), suero fisiológico (1,25 partes) y caldo martín suero (5,25 partes). A esta emulsión se le añade igual cantidad de gel de hidróxido de aluminio y todo ello se formula al 6 por mil. Este producto se mantiene en nevera con agitación diaria durante siete días y queda listo para ser utilizado. Se obtiene así, según señala el autor, una vacuna contra la agalaxia de ovejas y cabras de producción industrial, que ha

⁸⁰⁹ AHOEPM, patente de invención 201.097, solicitada por Antonio López Suarez, domiciliado en Madrid, calle de Fernández de la Hoz 31. La fecha de solicitud y de entrega en el Registro fue el 22/12/1951; la patente se concedió casi dos años más tarde, el 11/12/1953, y se publicó a comienzos del año siguiente, el 16/01/1954. La descripción y explicación del procedimiento se desarrolla en una memoria de tres hojas, numeradas y escritas a máquina por una sola cara, componiendo un total de setenta y seis líneas.

de administrarse a la dosis de 10 cm³ en dos inoculaciones de 5 cm³ espaciadas ocho días, haciendo regresar los síntomas inflamatorios.

000

La segunda de las patentes presentadas por Antonio López Suarez, en la misma fecha, se refiere a un “Procedimiento para la fabricación de vacuna contra la peste aviar”⁸¹⁰.

La peste aviar es una enfermedad de etiología viral, que afecta a las aves, y que puede variar desde una infección leve o asintomática hasta una enfermedad mortal. Las aves que, una vez infectadas, sobreviven, no vuelven a padecer la enfermedad; el virus promueve inmunidad. Basándose en esta observación, el autor pensó que, si se inoculaban parenteralmente virus muertos por procedimientos no desnaturalizantes, también se conseguiría una inmunidad que permitiría prevenir la enfermedad, hecho de gran relevancia económica en las explotaciones ganaderas de granjas avícolas.

Para preparar la vacuna se debe aislar el virus y cultivarle para obtener el virus vacunal. El aislamiento del virus se realiza de aves recién muertas por peste aviar o sacrificadas en plena agonía, de las que se toma, en condiciones asépticas, sus hígados o cerebros, se trituran los órganos y se pasan por bujía esterilizante; el producto obtenido se inocular en membrana corioalantoidea de embriones de pollo de diez días. Se incuba durante 48 horas y, después, por una abertura que se practica en la zona de la cámara de aire del huevo, se extraen, en condiciones de esterilidad, los líquidos, los embriones y las membranas, eliminándose las yemas y las claras. Los embriones se mezclan con las membranas y se trituran en un molino coloidal hasta perfecta emulsión; se obtiene así una vacuna con arreglo a la siguiente fórmula: embriones (100 partes), líquidos (100 partes), suero fisiológico (125 partes) y formol al 40% (1,6 partes). El producto se agita y guarda en frascos, ha de agitarse dos veces al día durante seis días, al cabo de los cuales se añade gel de hidróxido de aluminio a partes iguales con la emulsión del virus, deja reposar durante 48 horas y procede a su control biológico.

El autor sostiene que un centímetro cúbico de esta vacuna inmuniza a las aves, por lo menos, durante cuatro meses. Se inocular en el muslo, dirigiendo la aguja hacia los dedos. A los quince días de vacunadas las aves, queda establecida completamente la inmunidad.

000

La tercera y última de las patentes presentadas por Antonio López Suarez, en la misma fecha, se refiere a un “Procedimiento de obtención de suero contra la peste aviar”⁸¹¹.

⁸¹⁰ AHOEPM, patente de invención 201.098, también solicitada por Antonio López Suarez y con las mismas fechas: solicitada el 22/12/1951, concedida el 11/12/1953 y publicada el 16/01/1954. La memoria descriptiva del procedimiento consta de seis hojas foliadas, componiendo un total de ciento cuarenta y cinco líneas.

⁸¹¹ AHOEPM, patente de invención 201.099, solicitada por Antonio López Suarez y con las mismas fechas de solicitud, 22/12/1951, de concesión, 11/12/1953 y de publicación, 16/01/1954. El procedimiento objeto de la invención se expone en una memoria descriptiva de cuatro hojas numeradas y escritas a máquina por una sola cara, componiendo un total de ciento tres líneas.

Observó que el suero de gallinas que habían resistido la enfermedad de la peste aviar poseía propiedades neutralizantes para el virus causante, actuando como preventivo cuando se administraba a otras aves y como curativo en casos no muy avanzados si se inoculaba en dosis repetidas. Debido a la imposibilidad de obtener suero en grandes cantidades a partir de la hiperinmunización de aves, pensó en utilizar al cerdo para este fin, por ser este un buen donador de sangre.

El procedimiento ideado por el solicitante permite obtener un suero que él considera eficaz tanto como preventivo como curativo frente a la peste aviar. Para ello obtiene el virus de aves recién muertas de peste aviar, de las que extrae los órganos (hígado o cerebro) en condiciones de esterilidad, estos se filtran e inoculan en membranas corioalantoideas de embriones de pollo de diez días de incubación; a las 24 horas de inoculados deben morir el 50% de dichos embriones y a las 48 el otro 50%. Después procede, con la mayor esterilidad posible, a la recogida con pipeta del líquido amniótico exclusivamente que inmediatamente es inoculado al cerdo.

El autor establece el protocolo de inoculación siguiente:

Cerdos de 30 kilos de peso aproximadamente.

1º día.....	20	c.c. en inyección subcutánea		
8º "	40	c.c. " " "		
16 "	100	c.c. " " "		
24 "	250	c.c. " " "		
32 "	500	c.c. " " intraperitoneal		

Para mantener el nivel de anticuerpos en sangre, se procede a realizar sangrías parciales, en número de 2 a 3, y se administraran inoculaciones intermedias de 100 cm³ intramuscular e intraperitonealmente. Tras esta pauta, se realizan sangrías lo más asépticamente posible; las parciales en la cola y por el método de vacío y la final con lanceta en el corazón. La sangre así obtenida pasa a unos agitadores de paleta para desfibrinizarla, es refrigerada y centrifugada para separar los glóbulos rojos y obtener un suero que se clarifica con extracto de judías, como conservador se emplea el fénico y Merfen. Después se procede a su titulación y control, quedando listo para ser inoculado.

El suero obtenido se administra intramuscularmente en el muslo, a dosis de 1-2 cm³ diarios durante tres días consecutivos. Con esta dosis, el suero debe evitar la enfermedad desde las 24 horas de su aplicación y por un periodo de 20 días en aves sanas; a las aves enfermas debe curarlas en un 70%-80% de los casos.

Alonso González Rojas

Durante el verano de 1953, Alonso González Rojas presentó solicitud de patente ante el Registro con el fin de proteger un "Procedimiento para obtener una proteinocoloidoterapia específica para fabricar proteínas específicas, microbianas, glandulares, tisulares, de líquidos orgánicos, bromatolares y análogos"⁸¹², fruto de su propia invención.

⁸¹² AHOEPM, patente de invención 210.104, solicitada a favor de Alonso González Rojas, residente en Madrid, en la calle Goya 38. El autor desglosa su procedimiento en una memoria descriptiva

Se trata de un método para obtener preparados biológicos específicos formados por proteínas y aminoácidos, para aplicaciones terapéuticas o nutritivas en forma de suspensiones coloidales conseguidas a partir de productos biológicos de origen microbiano, o procedentes de líquidos biológicos, glándulas o tejidos, tanto normales como patológicos, así como de origen bromatológico o veterinario. Estos productos biológicos coloidales se obtienen por medio de una ‘fermento-putrefactolisis’, o sea de una fermentación pútrida seguida de una descomposición hidrolítica de las proteínas por medio de la acción fermentolítica de las ureidobacterias de la orina normal.

Recogemos esta curiosa patente que, sin especificar su utilidad terapéutica, podríamos encuadrar dentro de las panaceas, ya que según su autor:

“... son productos de aplicación terapéutica tanto en humanos como en veterinaria y útiles en enfermedades infecciosas, en trastornos glandulares, en nutrición, etc. (...) son productos inalterables por la acción del frío, calor, tiempo, etc. No producen reacción febril. Son compatibles con todos los regímenes (terapéuticos, higiénicos y dietéticos) (...) No tienen contraindicaciones por la edad, sexo ni tara orgánica (cardíacos, renales, depauperados, hepáticos, cerebrales, caquéticos, etc.). No están contraindicados durante la regla de la mujer, ni tampoco durante la menopausia. Son absolutamente inocuos (...) están exentos de ocasionar trastornos orgánicos de ningún tipo (circulatorios, renales, hepáticos, cerebrales, gástricos, etc.) (...) es suficiente una inyección intramuscular de 2 cm³ diaria o alterna (...) la solución está dispuesta en una ampolla lista para su uso (...) tampoco es incompatible con ningún medicamento que tome o haya tomado el enfermo (...) Puede tratar varias afecciones a la vez por medio de la mezcla de diversos preparados proteínicos, sin ocasionar el menor trastorno orgánico. De fácil adquisición, coste mínimo. Tras su aplicación no se necesita vigilancia alguna del enfermo. Son inyecciones completamente indoloras. Dejan en un estado refractario a la posible enfermedad de que se trate. Pueden ponerse las dosis que el facultativo estime oportunas (1, 2, 3 ó más). Son absolutamente inocuos...”

El autor acaba señalando que estos preparados pueden prepararse en forma de ampollas para uso intramuscular, en comprimidos, grageas, tabletas, píldoras, sellos, jarabes y hasta en forma de supositorios.

Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A. (ROCADOR)

Los representantes de los *Establecimientos Rocafort Doria S.A.*, solicitaron, en el mes de marzo de 1954, la protección de una patente sobre “Un nuevo método para vacunación”⁸¹³, de invención propia. Se trata de vacunas de especial aplicación en veterinaria.

de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras. La patente se solicitó el 1/07/1953, se concedió el 30/10/1953 y quedó publicada el 1/12/1953.

⁸¹³ AHOEPM, patente de invención 214.146, solicitada a favor de la razón social española *Establecimientos Rocafort Doria S.A.*, con sede en la calle de J.A. Clavé 98, en Esplugas (Barcelona). El método se describe y reivindica en una memoria de ocho hojas foliadas y mecanografiadas que, junto a la documentación reglamentaria para la solicitud, se presentó en el Registro el 11/03/1954; la patente no se concedió hasta el año siguiente, el 18/04/1955, publicándose el 1/06/1955.

El método propuesto consiste en implantar, debajo de la piel o en pleno músculo, vacunas frente a determinadas enfermedades infecciosas, utilizando como vehículo una pequeña pastilla o un comprimido compuesto por gérmenes (bacterias o virus) muertos o vivos atenuados, o sus antígenos aislados, o sus toxinas activas o modificadas. Estas pastillas o comprimidos se preparan incorporando el componente activo vacunal a un excipiente de absorción lenta, que puede ser hidro-, oleosoluble o insoluble; la mezcla se moldea para formar pastillas o se comprime junto con excipientes y material de carga para formar comprimidos. Las pastillas o comprimidos no deben contener otros gérmenes que los que forman el componente activo vacunal, por lo que para su preparación se requiere una técnica de trabajo aséptica y condiciones que aseguren la esterilidad.

Las vacunas pueden ser simples o asociadas, o sea con uno o varios componentes vacunales, frente a una o varias enfermedades simultáneamente. Del mismo modo, estas vacunas pueden llevar confederados uno o varios principios activos con acciones terapéuticas reforzantes, coadyuvantes o complementarias de la vacuna.

La implantación se realiza debajo de la piel, escogiéndose los sitios donde esté menos adherida a la capa muscular subcutánea, que serán diferentes dependiendo de la especie animal; así en los equinos y bovinos la zona elegida es la parte alta de la tabla del cuello, en las ovejas y cabras la parte interna de la pierna, en los cerdos la base de la oreja, en los perros el costado y en las aves el cuello. Una vez seleccionada la zona de implantación, se desinfecta la piel, se pellizca con los dedos y se hace un corte con bisturí de medio a un centímetro que afecte solo a piel y tejido subcutáneo, se toma la pastilla con unas pinzas estériles y se introduce en la herida, llevándola por debajo de la piel hasta un centímetro, se sutura la herida y se desinfecta con un antiséptico. También se puede utilizar un trócar con émbolo como implantador, clavándose paralelamente a la piel sin profundizar en el músculo.

De esta forma se pueden preparar distintas vacunas, como queda reflejado en los ejemplos siguientes:

- La vacuna mixta contra el cólera y la tifosis aviar, elaborada con cepas seleccionadas de *Pasteurella avisepticum* y de *Salmonella gallinacum* y *pollorum*⁸¹⁴.
- La vacuna contra infecciones intestinales del lechón, en este caso asociada al antibiótico *Bacitracina*⁸¹⁵.

⁸¹⁴ Se prepara la vacuna con gérmenes muertos adsorbidos sobre hidróxido de aluminio recién precipitado y suspendido en agua destilada, se centrifuga para recoger el hidróxido de aluminio que arrastra a los gérmenes, se deseca a alto vacío y a temperatura ambiente hasta obtener un polvo suelto y anhidro que se mezcla con polietilenglicol y se comprime. Los comprimidos obtenidos se envasan en tubos secos y estériles cerrados herméticamente. Los comprimidos de esta vacuna se implantan debajo de la piel del cuello del ave por medio de un implantador o mediante una incisión.

⁸¹⁵ La vacuna se prepara con gérmenes procedentes de infecciones porcinas de cepas de *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella schottmulleri*, *Pasteurella suisepitica*, *Escherichia coli* y *Streptococcus pyogenes*. Se prepara una suspensión de los gérmenes, se centrifuga y en el sedimento quedan los gérmenes que se resuspenden con una mezcla de alcohol absoluto y éter anhidro a partes iguales, se vuelve a centrifugar y, de nuevo, se recogen los gérmenes sedimentados; se desecan al vacío, a baja temperatura. El producto obtenido se pesa y se añade, por cada 2,80 g de gérmenes secos, 1 millón de unidades de *Bacitracina* en polvo; se completa el peso con talco esterilizado hasta 30 g y se añaden 3 g de estearato de magnesio. Bien mezclado y homogeneizado en un molino de bolas se obtiene un producto

- La vacuna contra el aborto infeccioso de las yeguas, en este caso asociada a progesterona⁸¹⁶.
- La anatoxina tetánica⁸¹⁷.
- La vacuna contra la peste aviar⁸¹⁸.

Instituto Veterinario Nacional S.A.

Los representantes del *Instituto Veterinario Nacional S.A.* solicitaron, en marzo de 1955, la protección de una patente sobre “Un procedimiento para la elaboración de una vacuna contra la peste porcina”⁸¹⁹, de creación propia.

El procedimiento consiste en utilizar virus virulentos de la peste porcina, procedentes de cerdos infectados artificialmente, e inocularlos a conejos que permanecen en observación durante unos diez días, al cabo de los cuales son sacrificados y, de ellos, se toman los tejidos virulíferos que son inyectados a nuevos conejos, haciendo pases seriados para obtener virus atenuados. Cuando la producción de la cepa de virus se agote, o no se logre infección en alguno de los pases, se retrocede al hospedador habitual, el cerdo, para continuar obteniendo virus en mayor concentración.

Para preparar la vacuna, se inocula a cerdos receptibles una dosis del citado virus por cualquier vía, cuando el animal presente hipertermia o una leucopenia manifiesta, se le sacrifica y se le extraen la sangre, el bazo, los testículos, el hígado, el pulmón, centros nerviosos y médula ósea, tejidos todos ellos con un alto contenido en virus.

que se prepara en comprimidos de 0,033 g de peso con un contenido de 7.500 millones de gérmenes y 1.000 unidades de *Bacitracina* por comprimido. Los comprimidos se envasan en tubos estériles, secos y estériles y se aplican implantando un comprimido debajo de la piel de los lechones de 1-2 días de edad, en la base y detrás de la oreja.

⁸¹⁶ La vacuna se prepara con cepas seleccionadas de *Salmonella abortus-equis* aisladas de yeguas infectadas. La suspensión se filtra, para retener los gérmenes, que se recogen y se tratan con una mezcla de alcohol y éter anhídrido, se filtra de nuevo y se vuelven a recoger los gérmenes que se desecan en estufa de vacío, se pesan y, por cada 65 g de gérmenes, se añaden 300 g de progesterona cristalizada y 35 g de talco impalpable. Se mezcla todo y se preparan tabletas de 0,40 g con un contenido de 0,30 g de progesterona y 22.500 millones de salmonellas, que se aplican a las yeguas antes de su cubrición, implantando una tableta en el tercio superior de la tabla del cuello.

⁸¹⁷ Obtenida según las normas estándar; se precipita sobre hidróxido de aluminio, se filtra el precipitado con un filtro de placas esterilizantes y se pasa a un desecador de vacío sobre agente desecador, como gel de sílice o anhídrido fosfórico entre otros. Una vez seco el producto, se mezcla con lactosa estéril y se homogeniza la mezcla en un molino de bolas hasta obtener un polvo fino y homogéneo, se añade entonces estearato de magnesio y se vuelve a mezclar, el producto resultante se prepara en comprimidos que equivalen cada uno a 10 cm³ de anatoxina corriente. Para inmunizar a los caballos, se implanta un comprimido en la tabla del cuello.

⁸¹⁸ Parte de un virus cultivado en embrión de pollo, formalizado y adsorbido sobre hidróxido de aluminio. Al precipitado obtenido se le añade lactosa y talco estériles para preparar comprimidos que se envasan en tubos estériles de cierre hermético. Para vacunar a las aves, se les implanta un comprimido bajo la piel del cuello.

⁸¹⁹ AHOEPM, patente de invención 220.787, solicitado a favor del *Instituto Veterinario Nacional S.A.*, con domicilio social en Madrid, en la calle Alcántara 71. Los solicitantes desarrollan la explicación del procedimiento en una memoria de seis hojas en las que se mecanografían ciento cincuenta líneas. La patente se solicitó el 21/03/1955, se concedió el 2/12/1955 y se publicó el 16/01/1956.

Estos tejidos son triturados y filtrados y con ellos se prepara una suspensión a la que se le adicionan sulfamidas o antibióticos para que ejerzan su acción antibacteriana con ánimo de que la vacuna no presente contaminantes bacterianos, sin actuar para nada contra el virus. De la misma forma, puede obtenerse vacuna a partir de los tejidos virulíferos de conejos infectados e inoculados con la cepa de virus atenuada por el método descrito.

La vacuna puede utilizarse en estado líquido o en forma liofilizada. El virus atenuado es capaz de inmunizar a cerdos frente a la peste porcina, empleándolo solo o asociado con suero específico, según el grado de atenuación conseguida o según el criterio del facultativo.

Laboratorios Funk S.A.

El 25 de abril de 1955, los representantes de los *Laboratorios Funk S.A.* presentaron ante el Registro de la Propiedad Industrial dos solicitudes de patente, para proteger dos procedimientos, fruto de sus propias investigaciones. La primera patente versa sobre un “Nuevo procedimiento de fabricación de un agente biológico inmunizante y curativo”⁸²⁰.

Se trata de preparar una ‘bacterina’ compleja, formada por una mezcla de las distintas ‘bacterinas’ parciales preparadas previamente. Las ‘bacterinas’ parciales se preparan frente a los siguientes gérmenes: piocianico, estafilococo, estreptococo, tetrágeno, pasteurella, coli, enteritidis, Voldagsen y Kunzendorf. La ‘bacterina’ compleja es una mezcla de las parciales en la siguiente proporción: 5% de antipiocianica, 5% de antiestafilocócica, 5% de antiestreptocócica, 5% de antitetrágena, 10% de antipasteurella, 10% de anticoli, 10% de antienteritidis, 10% de antiVoldagsen y 40% de antiKunzendorf.

Una vez preparada la ‘bacterina’ compleja, se mezcla con el suero antipeste porcina, ya dispuesto y validado, en la proporción de 95% de suero antipestoso y 5% de ‘bacterina’ compleja.

000

La segunda de las patentes solicitada a favor de los *Laboratorios Funk S.A.*, el 25 de abril de 1955, trata sobre un “Nuevo procedimiento de obtención de un medio vacunante”⁸²¹. Los técnicos de este laboratorio declaran haber conseguido crear un medio vacunante en el que el bacilo inmunizante se conserva activo, manteniendo su vitalidad y eficacia durante un periodo de seis meses, sin necesidad de ser conservado a bajas temperaturas. Para ello se siembra el bacilo del mal rojo en un medio de cultivo complejo, formado por un 80% de caldo Martin, un 10% de caldo de hígado y un 10% de

⁸²⁰ AHOEPM, patente de invención 221.394, solicitada a favor de la entidad española, *Laboratorios Funk S.A.*, con domicilio en Barcelona, calle Mallorca 288. Los autores exponen su trabajo en una memoria descriptiva, compuesta por cinco hojas foliadas y mecanografiadas, que presentaron, junto con la solicitud, el 25/04/1955; la patente se concedió el 18/05/1955 y se publicó el 1/08/1955.

⁸²¹ AHOEPM, patente de invención 221.395, solicitada por los apoderados de la empresa catalana *Laboratorios Funk S.A.*, ubicada en Barcelona, calle Mallorca 288. Se describe el procedimiento en una memoria redactada en cuatro hojas que se presentó, junto con la solicitud, el 25/04/1955, la patente se concedió el 18/05/1955 y se publicó el 1/08/1955.

solución acuosa de almidón, al que se adiciona un 1% de agar y otra cantidad igual de gelatina. Después de sembrado en este medio, se cultiva el bacilo en estufa a 37º C durante dos días, al cabo de los cuales se enfría y somete a los controles pertinentes de esterilidad frente a otros gérmenes, quedando listo el medio vacunante para su envasado, comercialización y uso.

Según sus autores, la especial composición del medio logrado permite que los bacilos no mueran prematuramente, conservando su vitalidad y poder antigénico inmunizante durante tanto tiempo.

Laboratorios Basileos S.A.

Con fecha 28 de marzo de 1956 figura otra solicitud de patente sobre “Un procedimiento de regeneración del plasma humano seco para quemaduras, úlceras tórpidas y áreas de piel usadas como dadoras en cirugía estética”, de invención propia, fruto del trabajo de los técnicos de los *Laboratorios Basileos S.A.* y del cual no se dispone de la memoria en el expediente⁸²².

Industrias Químicas Reunidas S.A.

Durante el mes de octubre de 1957, los representantes de los laboratorios *Industrias Químicas Reunidas S.A.* solicitaron una patente para proteger un “Procedimiento para la obtención de bacterias de vitalidad prolongada y de preparados farmacéuticos a base de las mismas”⁸²³, de su propia invención. El método permite, según indican sus autores, obtener medicamentos a base de bacterias vivas que, gracias a que conservan su vitalidad por largo tiempo, permiten su aplicación al paciente con seguridad y eficacia.

Era ya conocido el procedimiento de conservar bacterias vivas, desecadas por congelación, durante largo tiempo, para ello era fundamental la conservación en condiciones de vacío. Si se quisiera obtener preparados farmacéuticos con estas bacterias, la manipulación rompería el vacío y, por tanto, el estado y la conservación de las bacterias. Con el objeto de poder utilizar estas bacterias desecadas por congelación para la preparación de medicamentos, los solicitantes presentan un método que permite la utilización de estas bacterias de manera que conserven su vitalidad durante un largo periodo de tiempo, a pesar de la manipulación.

Los investigadores solicitantes afirman que si la manipulación de las bacterias se realiza en una atmósfera seca, con un contenido de humedad inferior al 5%, se mantiene su vitalidad, a pesar de romperse el vacío, lo que permite mezclar las bacterias

⁸²² AHOEPM, patente de invención 227.635, solicitada por los representantes de los *Laboratorios Basileos S.A.*, empresa ubicada en Barcelona. No se dispone de la memoria en el expediente. La solicitud es de fecha 28/03/1956, la concesión de la patente es de 2/02/1957 y la de su publicación el 1/04/1957.

⁸²³ AHOEPM, patente de invención 238.382, reivindicada a favor de la empresa *Industrias Químicas Reunidas S.A.*, con domicilio en Barcelona, Paseo de Gracia 56. El procedimiento para el que se solicita la patente se expone en una memoria descriptiva de cinco páginas, escritas por una sola cara; la solicitud se entregó ante el Registro el 25/10/1957, la patente se concedió el 27/12/1957, quedando publicado el otorgamiento el 16/04/1958.

con excipientes o medicamentos para la preparación de los preparados farmacéuticos, darles forma, dosificarlos y envasarlos.

Siempre bajo una atmósfera de sequedad, después de envasado el medicamento preparado, se le somete a un elevado vacío en el mismo recipiente que lo contiene, conservándose el vacío hasta el momento de la apertura para su utilización por el paciente. En estas condiciones es posible obtener y conservar preparados farmacéuticos a base de bacterias, que mantienen su vitalidad por mucho tiempo.

El *modus operandi* parte de bacterias liofilizadas contenidas en recipientes; para su manipulación, estos viales se introducen en el interior de una vitrina herméticamente cerrada, donde también se encuentran los excipientes, sustancias medicamentosas, utensilios e instrumentos necesarios para la preparación de los medicamentos. En el interior de esta vitrina hay una atmósfera con un grado de humedad inferior al 5%. Una vez cerrada la vitrina es posible abrir y manipular los viales con las bacterias, añadir excipientes o medicamentos, dosificar y envasar el compuesto en envases, cápsulas o frascos con cierre hermético por medio de un tapón de goma perforable, siempre trabajando en la vitrina y en condiciones de sequedad. Una vez envasado el medicamento, los frascos o viales herméticamente cerrados con su tapón de goma, pueden sacarse de la vitrina y, en el exterior, se perfora el tapón con una aguja fina conectada a un alto vacío que asegure la conservación del preparado y la larga vitalidad de las bacterias. Una vez realizado el vacío, se retira la aguja; la plasticidad del tapón de goma permite que se cierre por sí solo el orificio de la perforación, el cierre se asegura mediante una cápsula metálica.

Las patentes españolas de sueros y vacunas: tablas

La revisión llevada a cabo en el archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, durante el periodo de tiempo objeto de estudio, nos ha permitido recoger treinta patentes cuyo contenido está relacionado con la preparación y elaboración de sueros y vacunas, así como de tecnología relacionada.

Sueros y vacunas				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
<i>Sociedad Española de Industrias Químicas y Farmacéuticas S.A.</i>	Madrid	151.109	Un procedimiento de obtención de una vacuna antivariólica	Invención
<i>Instituto Balaguer</i>	Madrid	152.564	Un procedimiento de obtención de una neurovacuna antivariólica ovina, contra la viruela del ganado lanar	Invención
<i>Guillermo Pasch & hermanos</i>	Bilbao	154.736	Procedimiento de preparación de una vacuna contra la glosopeda	Introducción
Marsal Novoa, Esteban	Barcelona	160.275	Un procedimiento de preparación de sueros para su aplicación terapéutica	Invención
<i>Laboratorios Grifols S.A.</i>	Barcelona	161.700	Un procedimiento para desecar plasmas, sueros, líquidos biológicos en general y	Introducción

			organismos inferiores conservando al máximo sus propiedades originales	
<i>Hijos de Domingo Queraltó</i>	Sevilla	163.966	Procedimiento de fabricación de vacunas con vehículo graso	Introducción
<i>Laboratorios Químicos Biológicos Pagés & Sarrias S.A</i>	Barcelona	166.790	Un procedimiento para la obtención en forma pulverulenta de sueros, virus, lisados y similares, de origen humano o animal, para su aplicación a la medicina y veterinaria	Invención
Llach Puig, Alberto	Barcelona	166.871	Un procedimiento para la preparación de sueros, virus, lisados y similares de uso medicinal y veterinaria, en forma pulverulenta	Introducción
Massóns Esplugas, José M ^a	Barcelona	166.963	Un procedimiento para la preparación de plasmas o sueros animales al objeto de hacerlos inocuos apropiadamente para sustituir el plasma humano en las transfusiones	Invención
<i>Laboratorios Reunidos S.A.</i>	Madrid	170.162	Un procedimiento para la obtención de un suero que inmuniza a un tiempo al ganado porcino contra la peste y contra la infección septicémica	Invención
Massóns Esplugas, José M ^a	Barcelona	170.680	Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal 166.963: un procedimiento para la preparación de plasmas o sueros animales al objeto de hacerlos inocuos apropiados para sustituir el plasma humano en las transfusiones	Certificado de adición.
Rabassa Raab, Leocadia	Barcelona	170.697	Un procedimiento de preparación de plasmas, sueros, vacunas y demás productos biológicos, para hacerlos inocuos en sus aplicaciones terapéuticas de veterinaria	Introducción
<i>Laboratorios Grifols S.A.</i>	Barcelona	172.813	Procedimiento de obtención de aminoácidos de aplicación parenteral	Introducción
Ruiz Merino, José	Madrid	173.403	Un procedimiento de obtención de una vacuna antitifo-paratífica	Invención
<i>Distribuidora Española de Productos S.A. (DEPSA)</i>	Madrid	176.356	Procedimiento para la obtención de una vacuna antipertussis	Invención
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS S.A.)</i>	Madrid	184.370	Perfeccionamientos en la elaboración de medicamentos inyectables, particularmente de vacunas, privándolos de las reacciones febriles inespecíficas	Invención

<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS S.A.)</i>	Madrid	192.154	Un procedimiento de liofilización de productos biológicos	Introducción
P. Agustí Corantí, Francisco de	Barcelona	197.147	Un procedimiento para la fabricación de productos biológicos de tipo antígenos y vacunas integrales para su uso terapéutico e inmunizantes	Inventión
López Suárez, Antonio	Madrid	201.097	Un procedimiento de obtención de vacuna contra la agalaxia de ovejas y cabras	Inventión
López Suárez, Antonio	Madrid	201.098	Un procedimiento para la fabricación de vacuna contra la peste aviar	Inventión
López Suárez, Antonio	Madrid	201.099	Un procedimiento de obtención de suero contra la peste aviar	Inventión
González Rojas, Alonso	Madrid	210.104	Un procedimiento para obtener una proteínocoloidoterapia específica para fabricar proteínas específicas, microbianas, glandulares, tisulares, de líquidos orgánicos, bromatolares y análogos	Inventión
ROCADOR S.A.	Barcelona	214.146	Un nuevo método para vacunación	Inventión
<i>Instituto Veterinario Nacional S.A.</i>	Madrid	220.787	Un procedimiento para la elaboración de una vacuna contra la peste porcina	Inventión
<i>Laboratorios Funk S.A.</i>	Barcelona	221.394	Un nuevo procedimiento de fabricación de un agente biológico inmunizante y curativo	Inventión
<i>Laboratorios Funk S.A.</i>	Barcelona	221.395	Un nuevo procedimiento de obtención de un medio vacunante	Inventión
<i>Laboratorios Basileos S.A.</i>	Barcelona	227.635	Un procedimiento de regeneración del plasma humano seco para quemaduras, úlceras tórpidas y áreas de piel usadas como dadoras en cirugía estética	Inventión
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS S.A.)</i>	Madrid	237.223	Perfeccionamientos en el sistema preparador de soluciones medicamentosas para ser transfundidas	Inventión
<i>Industrias Químicas Reunidas S.A.</i>	Barcelona	238.382	Procedimiento para la obtención de bacterias de vitalidad prolongada y de preparados farmacéuticos a base de las mismas.	Inventión
<i>Laboratorios Grifols S.A.</i>	Barcelona	243.209	Procedimiento para facilitar la disolución rápida de la globulina gamma, seca	Inventión

Sueros y vacunas				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
<i>Sociedad Española de Industrias Químicas y Farmacéuticas S.A.</i>	151.109	13/12/1940	07/05/1942	01/09/1942
<i>Instituto Balaguer</i>	152.564	23/04/1941	20/03/1942	16/04/1943
<i>Guillermo Pasch y hermanos</i>	154.736	24/10/1941	08/11/1942	16/04/1943
Marsal Novoa, Esteban	160.275	08/02/1943	03/05/1943	01/06/1943
<i>Laboratorios Grifols S.A.</i>	161.700	08/05/1943	05/06/1943	01/03/1944
<i>Hijos de Domingo Queralto</i>	163.966	02/12/1943	03/12/1943	01/03/1944
<i>Laboratorios Químicos Biológicos Pagés & Sarrias S.A.</i>	166.790	07/07/1944	08/07/1944	16/09/1944
Llach Puig, Alberto	166.871	14/07/1944	15/07/1944	01/10/1944
Massóns Esplugas, José M ^a	166.963	11/07/1944	26/07/1944	01/10/1944
<i>Laboratorios Reunidos S.A.</i>	170.162	09/06/1945	11/06/1945	16/07/1945
Massóns Esplugas, José M ^a	170.680	06/08/1945	03/09/1945	01/10/1945
Rabassa Raab, Leocadia	170.697	08/08/1945	03/09/1945	01/10/1945
<i>Laboratorios Grifols S.A.</i>	172.813	21/02/1946	14/05/1946	16/06/1946
Ruiz Merino, José	173.403	01/05/1946	03/05/1946	01/06/1946
<i>Distribuidora Española de Productos S.A. (DEPSA)</i>	176.356	08/01/1947	09/01/1947	01/03/1947
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS S.A.)</i>	184.370	30/06/1948	11/11/1948	16/12/1948
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS S.A.)</i>	192.154	17/03/1950	18/03/1950	16/04/1950
Agustí Corantí, Francisco de P.	197.147	27/03/1951	28/04/1951	01/06/1951
López Suárez, Antonio	201.097	22/12/1951	11/12/1953	16/01/1954
López Suárez, Antonio	201.098	22/12/1951	11/12/1953	16/01/1954
López Suárez, Antonio	201.099	22/12/1951	11/12/1953	16/01/1954
González Rojas, Alonso	210.104	01/07/1953	30/10/1953	01/12/1953
ROCADOR S.A.	214.146	11/03/1954	18/04/1955	01/06/1955
<i>Instituto Veterinario Nacional S.A.</i>	220.787	21/03/1955	02/12/1955	16/01/1956
<i>Laboratorios Funk S.A.</i>	221.394	25/04/1955	18/05/1955	01/08/1955
<i>Laboratorios Funk S.A.</i>	221.395	25/04/1955	18/05/1955	01/08/1955
<i>Laboratorios Basileos S.A.</i>	227.635	28/03/1956	02/02/1957	01/04/1957
<i>Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. (IBYS S.A.)</i>	237.223	20/08/1957	15/10/1957	16/02/1958
<i>Industrias Químicas Reunidas S.A.</i>	238.382	25/10/1957	02/12/1957	16/04/1958
<i>Laboratorios Grifols S.A.</i>	243.209	10/07/1958	30/07/1958	16/12/1958

17. Medicamentos de uso veterinario

Un medicamento de uso veterinario es cualquier sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se administra a los animales con el fin de prevenir, tratar o curar las enfermedades que les aquejan o sus síntomas, entre otras acciones. En el capítulo dedicado a sueros y vacunas ya hemos recogido varias patentes que se ocupan de la preparación de vacunas o sueros destinados a su aplicación en animales. Como quiera que ya hemos revisado las memorias descriptivas de estos productos de uso veterinario, en el capítulo anterior, en este nos vamos a ocupar solamente de cuatro patentes en las que se describen procedimientos de obtención de medicamentos de utilidad en los trastornos que padecen los animales y que no son sueros ni vacunas.

Las patentes españolas de medicamentos de uso veterinario

Hilario Villamor Angulo

Durante el mes de junio del año 1943, Hilario Villamor Angulo inició los trámites para solicitar la protección de una patente de invención sobre un “Procedimiento de fabricación de un medicamento para combatir ciertas enfermedades del ganado”⁸²⁴.

El medicamento a que hace referencia la patente se elabora según la fórmula siguiente: esencia de trementina (360 g), alcohol abosluto (250 g), aceite de oliva (300 g), guayacol (25 g), esencia de clavo (50 g) y ácido fénico (15 g), elaborado de acuerdo con el siguiente *modus operandi*: en recipiente adecuado se pone la esencia de trementina y sobre ella se va añadiendo, poco a poco, el alcohol absoluto, bajo agitación continua. El recipiente se calienta por aproximación a un foco calorífico y se agrega, sobre la mezcla anterior, el aceite de oliva, también bajo agitación constante, hasta que la masa líquida adquiera la temperatura de 90º C y se mantenga en estas condiciones durante quince minutos, al cabo de los cuales se aparta el recipiente del calor durante cinco minutos, transcurridos los cuales se vuelve a poner al calor durante diez minutos más para que se forme una masa líquida homogénea y transparente. Cuando la temperatura ha descendido a 50º C, se añade la esencia de clavo, el guayacol y el ácido fénico, moviendo constantemente para obtener una solución totalmente homogénea y dispuesta para su administración como solución inyectable.

El medicamento preparado, según su inventor, “consigue excelentes resultados para combatir ciertas enfermedades del ganado, siempre que se emplee de acuerdo con las prescripciones del veterinario en relación con cada caso”.

⁸²⁴ AHOEPM, patente de invención 157.486, solicitada por veinte años y en España por Hilario Villamor Angulo, inventor de nacionalidad española y residente en Cáceres, Paseo de Cánovas, número 8. La invención a que se refiere la memoria, fruto de numerosos ensayos, es a juicio del solicitante una novedad merecedora del privilegio de explotación que por ella se solicita, de acuerdo con la legislación vigente, Estatuto de la Propiedad Industrial de 26 de julio de 1929, texto refundido y publicado el 30 de abril de 1930. El procedimiento se describe en una memoria de dos páginas escritas a máquina por una sola cara y en líneas juntas, sin apenas dejar espacios. La solicitud de la patente se inició el 11/06/1942, esta se concedió el 26/02/1943 y quedó publicada el 01/03/1943.

Juan Lesta Arduin

Finalizando el primer trimestre de 1948, Juan Lesta Arduin presentó ante el Registro de la Propiedad Industrial una solicitud de patente sobre “Un procedimiento de preparación de un producto preventivo de la peste aviar”⁸²⁵, de su propia invención.

La peste aviar o mal de ‘Newcastle’ es una enfermedad que causa una tremenda mortandad en las gallinas, con las consiguientes pérdidas económicas en las explotaciones de granjas avícolas. Se denomina ‘mal de Newcastle’ por ser esta localidad inglesa, capital del condado de Nortumberland, a orillas del Tyne, donde se estudió por primera vez la peste aviar. Esta enfermedad se introdujo en Inglaterra a través de una importación de aves de mesa procedente de Hungría cuya carne venía infectada y con cuyos despojos se alimentó a las aves de corral. El contagio se produce por vía oral y la mortalidad es espantosa, alcanzando hasta el 98% de las aves atacadas.

Como remedio eficaz se inyectaba sangre de una gallina convaleciente de esta misma enfermedad; para ello se extrae sangre de debajo del ala con una aguja intravenosa y se deposita en un tubo de ensayo, se diluye al 50% con suero fisiológico, se deja separar el suero y se inyecta intramuscularmente en la pechuga del ave 1 cm³ el primer día y 2 cm³ el tercero; si la gallina enferma estaba muy grave, se recurría a la vía intravenosa. También se había utilizado, como vacunación preventiva, la inyección con sangre de ave atacada a dosis muy pequeñas con suero diluido al 50% con fisiológico.

Con la idea de utilizar un método más seguro e inofensivo, el peticionario ideó una fórmula que permitía obtener un preparado eficaz como preventivo y que él valora como más seguro e inocuo que los disponibles en el mercado: se trata de un producto que reunía las propiedades de antianémico, antiséptico, antihelmíntico, reconstituyente y estimulante de la producción huevera. Para elaborar el compuesto comienza preparando una tintura de ipecacuana, manteniendo su raíz en una solución hidroalcohólica de 675 partes de alcohol de 96º y 325 partes de agua durante dos días, agitando de vez en cuando; para una mejor extracción, se añade una parte del ácido sulfúrico de la fórmula, con lo que se forman sales con los alcaloides de la ipecacuana (emetina, cefelina y pPicotrina), después se filtra y queda lista la tintura para mezclarla con los demás componentes de la fórmula: cloruro de cobalto y sulfato cúprico (0,20 g), sulfato de manganeso (0,50 g), sulfato ferroso y de magnesio (3,99 g), ácido sulfúrico purísimo (1,00 g), elixir vegetal aromático con timol (1 g) y dietil-estilboestrol (0,10 g), c.s. para cien. Las sales se van disolviendo, por otro lado, con agua templada, ayudándose con el resto del ácido sulfúrico no utilizado de la fórmula; se consigue así una solución límpida o con muy poca turbidez. Aparte prepara el elixir vegetal aromático; para ello disuelve el timol en un poco de alcohol de 96º y también el dietil-estilbestrol, añadiéndose el vino necesario para hacer 100 g de producto. Después mezcla la tintura de ipecacuana con el elixir vegetal y con la solución de las sales que contiene exceso de ácido sulfúrico diluido, con lo que aunque el vino tenga un porcentaje de taninos, no se produce la precipitación de los alcaloides, pues el ácido los

⁸²⁵ AHOEPM, patente de invención 183.043, solicitada por veinte años y para todo el territorio Nacional, sus Colonias y Protectorado, por Juan Lesta Arduin, de nacionalidad española y residencia en Miranda de Arga (Navarra). La descripción del procedimiento objeto de la patente se expone en una memoria de once hojas mecanografiadas por una sola cara. La patente se solicitó el 24/03/1948, se concedió el 27/03/1948 y se publicó el 16/05/1948.

mantiene en solución. Agita y envasa en recipientes de vidrio que se mantienen durante quince días en reposo ‘haciéndose’; al cabo de este tiempo, el timol se habrá combinado en parte con el ácido libre y esterificado con el dietil-estilbestrol, de modo que totalmente solubilizados, pasan a través del filtro, consiguiéndose un producto en el que todos sus componentes quedan armónicamente equilibrados.

El producto final se valora a través del siguiente ensayo: toma dos gallinas, a una se le administra el preparado diariamente con su agua de bebida y a la otra no. A los tres días se les da a las dos vísceras picadas de otra gallina muerta de peste, a fin de provocar la enfermedad. La no tratada con este preparado muere a los cinco días con un cuadro típico de peste aviar. La tratada con esta preparación continúa sin experimentar el menor síntoma de peste, lo que implica una inmunización del animal frente a la peste aviar, aunque esté rodeada en los corrales de otras gallinas infectadas.

Joaquín Pi Peracaula y Juan Pi Peracaula

Posiblemente debido a los estragos que la peste aviar producía en las granjas avícolas, los hermanos Pi Peracaula, Joaquín y Juan, también dedicaron su trabajo a desarrollar un “Procedimiento de obtención de un producto aplicado a combatir la peste aviar”⁸²⁶, para el cual solicitaban la protección de una patente.

Se trata de una nueva fórmula que, a juicio de sus inventores, presenta extraordinarias ventajas frente a otros productos similares. El procedimiento consiste en mezclar, manual o mecánicamente, 12 g de guindilla seca y 2 g de acíbar en un litro de agua; la mezcla hierve durante 5 minutos; el resultado es, según el autor, un producto líquido, listo para su aplicación inmediata y capaz de combatir los perjuicios que ocasiona la peste aviar.

José Giner Monerris

La última patente que revisamos en este apartado consiste en un “Procedimiento de obtención de un producto veterinario para hacer perder el celo a los animales de cerda”⁸²⁷, resultado de una invención de José Giner Monerris y para el cual solicita, en septiembre de 1954, la protección de una patente.

Según su autor, el procedimiento constituye una innovación esencial en la medicina veterinaria. Se trata de un compuesto que, a una determinada dosis se mezcla con la comida que se da a los animales y, administrado tres veces seguidas, hace desaparecer el celo, notándose a los pocos días un engorde extraordinario.

⁸²⁶ AHOEPM, patente de invención 186.345, a favor de dos solicitantes, los hermanos Joaquín y Juan Pi Peracaula, residentes en Salt (Gerona), calle Generalísimo, 113. La memoria descriptiva presentada consta de dos hojas escritas a máquina por una sola cara, y junto con la solicitud de patente se entregaron en el Registro de la Propiedad Industrial el 18/12/1948, la patente se concedió el 24/01/1949 y se publicó el 01/03/1949.

⁸²⁷ AHOEPM, Patente de invención 217.411, a nombre de José Giner Monerris, de nacionalidad francesa y domiciliado en España, en la ciudad de Cartagena, en la calle Villalba la Larga, 31, 3º. El procedimiento para el que se reivindica el derecho a una patente se describe en una memoria de cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara. La solicitud se inició el 15/09/1954, la patente se concedió el 25/09/1954 y se publicó el 16/11/1954.

Hasta el momento los métodos utilizados a este fin consistían en la castración quirúrgica por extirpación de los genitales de los cerdos, los animales así tratados tardaban algunos días en recuperarse de la herida, habiéndose citado incluso casos de muerte del animal. El solicitante declara haber encontrado una fórmula totalmente inocua y que no deja, ni en los genitales ni en la carne de los animales tratados, ningún resto de materia alguna no natural.

El preparado consiste en una mezcla de yodo y azafrán dispersa en otra mezcla de vino y agua en proporciones distintas según la edad del animal; para los animales mayores emplea: azafrán (0,50 g), vino (0,170 l), yodo (0,06 l) y agua (0,52 l.); para los menores de cuatro meses: azafrán (0,40 g), vino (0,120 l), yodo (0,05 l) y agua (0,33 l.). Estas dosis son por animal y toma y se administran mezclándolas con las comidas tres veces seguidas.

Las patentes españolas sobre medicamentos de uso veterinario: tablas

De acuerdo con el criterio desarrollado en la introducción de este capítulo, presentamos en unas tablas, ordenadas por orden creciente del número de expediente, las cuatro patentes recogidas a través del archivo histórico de la Oficina Española de Patentes y Marcas, durante el periodo de tiempo objeto de estudio, y cuyo contenido está relacionado con la preparación y elaboración de este tipo de productos.

Medicamentos de uso veterinario				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Villamor Angulo, Hilario	Cáceres	157.486	Procedimiento de fabricación de un medicamento para combatir ciertas enfermedades del ganado	Invención
Lesta Arduin, Juan	Navarra	183.043	Un procedimiento de preparación de un producto preventivo de la peste aviar	Invención
Pi Peracaula, Joaquín; Pi Peracaula, José	Gerona	186.345	Procedimiento de obtención de un producto aplicado a combatir la peste aviar	Invención
Giner Monerri, José	Murcia	217.411	Procedimiento de obtención de un producto veterinario para hacer perder el celo a los animales de cerda	Invención

Medicamentos de uso veterinario				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Villamor Angulo, Hilario	157.486	11/06/1942	26/02/1943	16/04/1943
Lesta Arduin, Juan	183.043	24/03/1948	27/03/1948	16/05/1948
Pi Peracaula, Joaquín; Pi Peracaula, José	186.345	18/11/1948	24/01/1949	01/03/1949
Giner Monerri, José	217.411	15/09/1954	25/09/1954	16/11/1954

18. Otros productos con interés terapéutico

A lo largo de los capítulos precedentes hemos revisado algunas patentes en las que se describían procedimientos de preparación de remedios, bálsamos y elixires, e incluso panaceas, verdaderas fórmulas con una actividad terapéutica definida, lo que nos permitió su clasificación en alguno de los grupos terapéuticos estudiados.

En este capítulo hemos recogido una serie de patentes sobre medicamentos, preparados terapéuticos y productos farmacéuticos cuyo interés nos ha parecido evidente, pero que resultan de difícil clasificación, bien por haber quedado aislados, como versos libres, dentro de la estructura de nuestro índice, bien porque en sus memorias no se define claramente su actividad. Describimos a continuación los diez procedimientos a los que nos referimos en este epígrafe:

María Mesado Estarellas

En 1943, María Mesado Estarellas, desde Villareal de los Infantes (Castellón), describe un “Procedimiento de obtención de un producto para el tratamiento de los sabañones”, fruto de su trabajo y de su propia invención, para el que solicita la protección de una patente⁸²⁸.

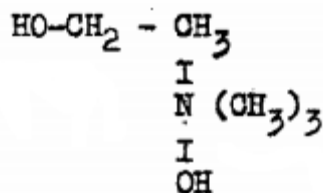
Con el objeto de encontrar un tratamiento sintomático que aporte alivio inmediato en el padecimiento de los sabañones, la solicitante ha preparado una fórmula a base de alcohol de 96º (100 cc) y formalina (30 cc); la ponente justifica que “el sabañón o ‘pernión’ no es otra cosa que un eritema con tumefacción producido por la vaso-parálisis cutánea local”; el alcohol, aparte de endurecer los tejidos, al ser aplicado sobre la piel produce una excitación intensa sobre las terminaciones nerviosas lo que conduce a una vasodilatación por hiperemia activa de los vasos cutáneos; la formalina, conocida por sus propiedades antisépticas y desodorizantes, presenta además la cualidad de endurecer la piel y volver coriáceos los tejidos. El alcohol y la formalina se complementan en esta fórmula, el primero al activar la circulación disminuye las sensaciones desagradables de prurito y tensión que producen los sabañones y la formalina, al endurecer la dermis y la capa corial de la piel, protege los vasos periféricos y los hace menos sensibles a los cambios bruscos de temperatura, hecho este que provoca la vaso-parálisis, el retardo circulatorio y la formación del ‘pernión’.

⁸²⁸ AHOEPM, patente de invención 155.660, solicitada a nombre de María Mesado Estarellas, residente en Alquerías Niño Perdido, en Villareal de los Infantes (Castellón). El procedimiento presentado se expone en tres hojas mecanografiadas por una sola cara, numeradas y foliadas que componen la memoria descriptiva, la cual está firmada en Madrid a 21 de octubre de 1942, aunque en la ficha del AHOEPM figura como fecha de solicitud el 17/01/1942; la patente fue concedida con fecha 22/10/1942 y publicada el 01/03/1943.

María del Portal Panisse Ferrer

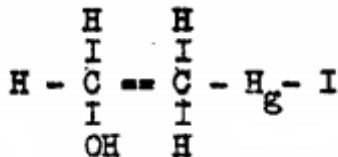
La farmacéutica gallega María del Portal Panisse Ferrer (1914-2001) presentó, en marzo de 1943, una solicitud de patente para proteger un invento propio sobre un “Procedimiento de fabricación de la colina o trimetil-etanol-amonio”⁸²⁹.

La colina, trimetil-etanol-amonio, es un compuesto de fórmula estructural:

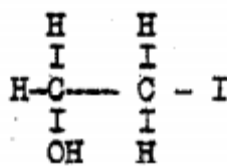


al que se puede considerar como una verdadera hormona del sistema nervioso. Su presencia en el organismo es fundamental para el buen funcionamiento del sistema y su carencia induce trastornos funcionales que solo se pueden corregir por aporte de colina; por esto la colina puede ser considerada como un medicamento: actúa en el organismo provocando la vasodilatación periférica, entre otros efectos.

El procedimiento sintético propuesto para la síntesis de colina consiste en pasar una corriente de etileno ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) por una solución acuosa alcalina de nitrato o de acetato mercúricos lo que nos va a proporcionar, con buen rendimiento, el nitrato o el acetato de mercuri-etanol, de fórmulas: $\text{NO}_3\text{-Hg-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ y $\text{CH}_3\text{-COO-Hg-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$. Estas sustancias son tratadas con una solución acuosa de ioduro potásico para generar el ioduro de mercuri-etanol:



este ioduro de mercuri-etanol, se trata con iodo para dar origen a la iodhidrina del glicol, con muy buen rendimiento, según indican los autores:

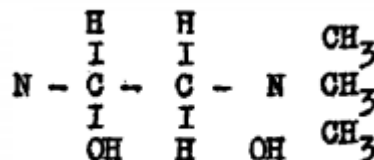


La iodhidrina del glicol se hace reaccionar con trimetil-amina en solución bencénica, lo que reporta el iodhidrato de colina:

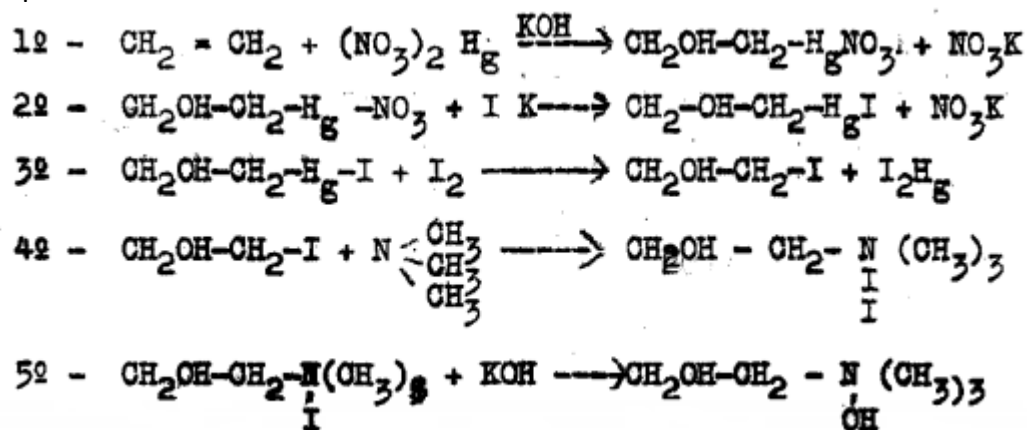
⁸²⁹ AHOEPM, patente de invención 160.963, solicitada por María del Portal Panisse Ferrer, residente en Santiago de Compostela, en la calle Castrón d’Ouro 6, 2º. La solicitante expone los detalles de su procedimiento en una memoria descriptiva de seis hojas, escritas a máquina por una sola cara. Con fecha 31/03/1943 solicitó la patente, el 15/05/1943 le fue concedida y el 01/09/1943 se publicó la concesión.



Por último, el iodhidrato de colina, por tratamiento con solución de potasa (KOH), origina la colina:



En resumen, todas las reacciones pueden quedar reflejadas en el siguiente esquema:



Crisanta Ángela Alonso Tejada

En una memoria descriptiva de cuatro páginas, la solicitante, Crisanta Ángela Alonso Tejada, familiarmente vinculada al *Laboratorio Alter*, presenta “Un procedimiento de obtención de un extracto hidrolizado enzimático de caseína propio para ser administrado por vía oral o parenteral”⁸³⁰, resultado de su invención y para el que recaba la protección de una patente.

El procedimiento tiene por objeto la obtención de un lisado de aminoácidos activos, obtenidos mediante hidrólisis enzimática de la caseína, y que pueden ser administrados por vía oral o por vía parenteral. La caseína es una proteína que, aparte de sus propiedades nutritivas, permite obtener a partir de ella un hidrolizado con propiedades reconstituyentes y antitóxicas. La caseína está formada por ácido glutámico, hidroxiprolina, leucina, isoleucina, valina, prolina, tirosina, triptófano, lisina,

⁸³⁰ AHOEPM, patente de invención 174.214, solicitado a favor de Crisanta Ángela Alonso Tejada, con residencia en Madrid, sin figurar domicilio. La solicitante expone los detalles de su procedimiento en una memoria descriptiva de cuatro hojas, firmada en Madrid, a 5 de julio de 1946; el trámite de solicitud se inició el 06/07/1946, la patente se concedió el 08/07/1946 y quedó publicada el 16/08/1946.

metionina, treonina; por hidrólisis ácida de la caseína, se obtienen los aminoácidos que la componen, con excepción del triptófano que se destruye mediante este procedimiento.

La promotora señala que, si en lugar de descomponer la caseína con una hidrólisis ácida, se la somete a una hidrólisis enzimática, el hidrolizado obtenido contiene todos los elementos antes señalados, incluso el triptófano que permanece inalterable con este procedimiento. Para ello, trata la caseína disuelta en agua con cloroformo y carbonato de sodio, agita bien y, sobre la mezcla, añade una papilla de pancreatina en agua; después del tiempo necesario para que se produzca la hidrólisis enzimática, obtiene un producto que es sometido a procesos de precipitación, filtrado y evaporación hasta obtener una solución concentrada, lista para ser administrada por vía parenteral; si esta solución se lleva a sequedad, se obtienen extractos sólidos adecuados para su administración por vía oral. La autora define, a través de un caso práctico, las condiciones de procesos y de temperaturas precisas para llevar a término este procedimiento.

Manuel Iglesias Vega y Miguel Palacios Goyenechea

En el último trimestre de 1952, dos solicitantes, Manuel Iglesias Vega y Miguel Palacios Goyenechea, presentaron demanda de patente para garantizar sus derechos sobre un “Procedimiento para obtener un producto preventivo contra el mareo” inventado por ellos⁸³¹.

Según explican en la memoria, “el mareo es provocado por balanceos, oscilaciones, cambios de velocidad, trepidaciones (...) desencadenadas por estimulación del laberinto (...) sus síntomas incluyen trastornos vasculares de palidez o enrojecimiento, sudoración, palpitaciones, disminución de la frecuencia de pulso, temblor, trastornos respiratorios, náuseas y vómitos”. Todos estos síntomas “se interpretan como excitaciones reflejas del vago por estímulos vestibulares (...) que pueden llegar a determinar la pérdida del conocimiento”.

Los autores utilizan dos principios activos eficaces en el tratamiento preventivo de los mareos y vértigos: la beta-fenil isopropil-amina y el éster beta-diamino-etil-bencidrílico de la 8-cloroteofilina. La beta-fenil isopropil-amina es una amina estimulante, eficaz en el tratamiento de los síntomas del mareo por su acción estimuladora de los centros simpáticos, restableciendo el equilibrio orgánico vago-simpático alterado y oponiéndose a los síntomas de excitación vagal que se presentan en caso de mareos y vértigos. El éster beta-diamino-etil-bencidrílico de la 8-cloroteofilina es un producto con actividad antihistamínica y, dado que los pacientes con vértigos y mareos suelen presentar una hipersensibilidad a la histamina, el uso de sustancias antihistamínicas puede ser eficaz en el tratamiento del mareo cinético y los vértigos.

⁸³¹ AHOEPM, patente de invención 206.019, solicitado por veinte años a favor de Manuel Iglesias Vega y Miguel Palacios Goyenechea, ambos residentes en Madrid, en la calle Augusto Figueroa 43. Los detalles y la exposición del procedimiento se describen en una memoria de cinco hojas, escritas a máquina por una sola cara. La solicitud se presentó el 29/10/1952, la patente se concedió el 16/02/1953 y un mes más tarde, el 16/03/1953, fue publicada.

En base a estas premisas, los recurrentes presentan un procedimiento para asociar estos dos principios activos, mezclados en una base agradable al paladar, como una pasta de caramelo o confite. Para su elaboración, preparan un almíbar a base de azúcar en estado pulverulento con una cuarta parte de su peso en agua, calentando y agitando continuamente aún después de retirarla del fuego, momento en el que se adicionan colorantes y aromatizantes, así como la mezcla de principios activos: una mezcla proporcionada de beta-fenil isopropil-amina y el éster beta-diamino-etil-bencidrílico de 8-cloroteofilina, procediéndose a continuación a la preparación de los caramelos en moldes apropiados. Cada caramelo se presenta con un peso aproximado de 5-10 gr y la proporción de mezcla propuesta es: éster-beta-diamino-etil-bencidrílico de 8-cloro-teofilina (50 mgr), beta-fenil-isopropil-amina (5 mg), masa o carga acaramelada (c.s.) Los autores señalan que este compuesto antivertiginoso también se puede preparar en forma de comprimidos o grageas, siempre en formas de fácil y grata ingestión.

Laboratorios PRIMMA S.A.

Durante el mes de octubre del año 1953, los representantes de los *Laboratorios PRIMMA, S.A.*, presentaron demanda de patente para “Un procedimiento para la obtención de biocatalizadores acuosolubles de utilidad terapéutica”, método desarrollado y puesto en marcha por los propios investigadores del laboratorio⁸³².

Estos biocatalizadores se obtienen a partir de extractos ácidos o neutros acuosos de levaduras naturales o incubadas artificialmente y presentan un interesante poder estimulante celular de utilidad terapéutica. Para conseguir los biocatalizadores, según sus autores, se somete a estos extractos a precipitaciones reiteradas y sucesivas con concentraciones crecientes de ácido o solución acuosa de sal y posterior concentración de las soluciones así obtenidas. Las soluciones conseguidas pueden decolorarse y hacerse inodoras por tratamiento con carbón activo. Las sustancias activas que, en forma combinada, pudieran acompañar a los productos naturales de partida pueden separarse por diálisis en frío de la solución decolorada.

En el ejemplo explicativo que se describe en la memoria, los ponentes parten de un cultivo de *Torula utilis* que se extrae con clorhídrico al 5% a unos 80º C, con ello se forma un precipitado que se separa de la solución, la solución se neutraliza y se conserva varios días a baja temperatura, con lo que vuelve a formarse un precipitado que se separa por filtración; la solución que queda se concentra y, de nuevo, se precipita con alcohol de 96º, se separa la solución que se deja reposar durante 2-4 días a baja temperatura. Después se separan, por cristalización, sustancias concomitantes, mientras que las sustancias de crecimiento, al ser fácilmente solubles en agua, quedan disueltas; tras nueva filtración y destilación del alcohol, el resultado se trata con carbón activo; el concentrado decolorado se separa por filtración y se espesa. Para eliminar las sales del concentrado obtenido, este se somete a diálisis, quedando un producto que se

⁸³² AHOEPM, patente de invención 211.553, requerida por la entidad española *PRIMMA S.A.*, ubicada en el Paseo de Gracia 56, en Barcelona. El procedimiento queda descrito en una memoria de cinco hojas, escritas a máquina, que junto con la documentación requerida fue presentada en el Registro el 06/10/1953, la patente se concedió el 10/12/1954 y se publicó a comienzos del año siguiente, el 16/01/1955.

concentra de nuevo hasta una densidad de 1,3. El concentrado así obtenido tiene, según señalan los autores, una duración ilimitada.

Luis Juan Elías

En octubre de 1953 Luis Juan Elías registra una demanda de patente por “Un procedimiento industrial para la obtención de un producto farmacéutico”⁸³³. Apenas hacía un año que habían desaparecido del panorama español las cartillas de racionamiento, aún persistían en la población las carencias nutritivas fruto de no pocas enfermedades carenciales; no es de extrañar que productos como el obtenido por medio del procedimiento objeto de esta patente, de utilidad desde el punto de vista alimenticio, ocuparan un hueco en las estanterías de las farmacias como productos farmacéuticos.

El propósito de la invención consiste en obtener un producto farmacéutico a base de azúcares, para ello se diluye azúcar corriente en agua destilada hasta su perfecta disolución; la disolución obtenida se filtra, a fin de eliminar materias extrañas y partículas aún no disueltas. Esta disolución se calienta hasta unos 110º C a una presión de una atmósfera; alcanzada la temperatura, se añade una solución ácida y se mantiene la mezcla así durante una hora, hasta obtener un producto rico en glucosa y fructosa, se deja reposar y vuelve a filtrar; posteriormente se somete la disolución a un proceso de desecación y cristalización para obtener un producto sólido, cristalizado y listo para ser administrado por vía oral. Si se diluye este compuesto cristalizado con agua destilada, en la proporción de 100 gr de producto cristalizado por litro de agua destilada, se obtiene una solución inyectable para uso humano o de veterinaria.

El producto obtenido ofrece las siguientes ventajas, a juicio de sus autores: permite una más rápida asimilación, ya que la fructosa obtenida del azúcar se convierte en glicógeno a razón de diez veces más rápido que la glucosa sola; aporta más calorías que pueden inyectarse eficazmente; reduce las pérdidas, ya que el organismo no puede metabolizar más que cierta cantidad de glucosa en un determinado periodo de tiempo, eliminándose el resto por la orina; pero por la fructosa que contiene, el azúcar invertido se absorbe con escasas pérdidas por vía urinaria y se proporciona al organismo, en tan solo 3½ horas, la misma cantidad de calorías que con glucosa sola en 11 ó 12 horas.

Mariano Tomeo Lacruz, Antonio Carrillo Arocena y Emiliano Crespo Higes

De la colaboración de tres solicitantes, Mariano Tomeo Lacruz, Antonio Carrillo Arocena y Emiliano Crespo Higes, surgió “Un procedimiento de fabricación de productos nafténicos de aplicación terapéutica, derivados de aceite de resina”, para el demandaron, en 1954, la protección de una patente⁸³⁴.

⁸³³ AHOEPM, patente de invención 211.706, solicitada por Luis Juan Elías, residente en Madrid, calle Padilla 54. Con fecha 17/10/1953 se presentó la solicitud junto con una memoria donde, en cuatro folios, se desarrolla la explicación del procedimiento. La patente se concedió el 6/11/1953 y este dictamen se publicó el 16/12/1953.

⁸³⁴ AHOEPM, patente de invención 213.627, solicitada por veinte años a favor de Mariano Tomeo Lacruz, Antonio Carrillo Arocena y Emiliano Crespo Higes que, según figura en la memoria, tienen domicilio en Zaragoza, Paseo General Mola 45, entreplanta. La descripción del invento se redacta en una

Para obtener estos productos los solicitantes presentan una novedad industrial que, en su opinión, aporta ventajas sobre los métodos hasta entonces conocidos. Se trata de productos constitucionalmente semejantes al 'Naftalan' e 'Ictiol', obtenidos hasta entonces como elementos residuales de la destilación del petróleo o de esquistos. Según estos autores, es posible obtener productos semejantes a partir del aceite de resina por extracción de los nafténicos que contiene y fraccionamiento posterior; por esta vía se obtienen dos productos, a los que se han denominado 'Naftenal' y 'Sulfol', el segundo derivado del primero.

Para la obtención del 'Naftenal' se realiza una extracción alcalina de los ácidos nafténicos contenidos en el aceite de resina; la fracción final, llamada 'aceite verde', se trata con sosa en proporción a la cifra de ácido que contenga y, después, se purifica por lavados del naftenado obtenido, para lo que se diluye con una cantidad de agua igual al aceite tratado y, a continuación, se decanta. El siguiente paso sería la liberación de los ácidos nafténicos, insolubilizándose los ácidos en la fracción acuosa por medio de la adición de ácido clorhídrico. A continuación se purifican estos ácidos mediante lavados repetidos, previa separación del clorhídrico y finalmente se deseca el producto a 125°C.

Para obtener el 'Sulfol' parten del producto anterior, que se calienta a 200° C y, sobre él, se va añadiendo, poco a poco, un 5% de azufre, esto provoca desprendimiento de gas sulfhídrico y mercaptanes; mantienen estas condiciones durante media hora y, después, se deja enfriar; el resultado es un producto viscoso, diáfano y rojo que constituye la materia prima tratada con un agente sulfonante, como el ácido sulfúrico, el cual se emplea en proporción de 1:2, desencadenando una reacción exotérmica; este tratamiento se prolonga durante una hora, al cabo de la cual se trata con un volumen de agua igual al de sulfúrico, lo que produce la separación de la parte sulfonada, cuya viscosidad permite la decantación del aceite inalterado sin extracción especial. Finaliza el procedimiento con la adición de amoniaco y concentración del producto hasta consistencia adecuada.

Según defienden sus autores, el procedimiento propuesto permite obtener de una forma más fácil los compuestos nafténicos de aplicación terapéutica y a un precio asequible.

000

Unos meses más tarde, dos de los solicitantes anteriores, Antonio Carrillo Arocena y Emiliano Crespo Higes, presentaron otra solicitud de patente sobre un "Nuevo procedimiento para la preparación de un producto de sulfonación de las fracciones procedentes de la destilación de aceites de esquistos, con aplicaciones farmacéuticas", resultado de investigaciones dentro de la misma línea de trabajo⁸³⁵.

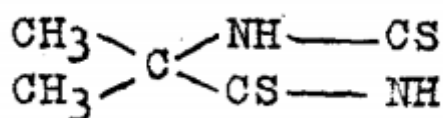
memoria de seis páginas escritas a máquina. La solicitud de patente se inició el 11/02/1954, fue concedida el 28/03/1955 y la resolución se publicó el 16/07/1955.

⁸³⁵ AHOEPM, patente de invención 217.907, solicitud realizada a favor de Antonio Carrillo Arocena y Emiliano Crespo Higes, ambos de nacionalidad española y, según consta en la memoria, domiciliados en San Leonardo (Soria). La memoria presentada consta de cinco páginas escritas a máquina y se presentó, junto con la documentación requerida para iniciar la solicitud, el 16/10/1954, la patente se concedió el 04/11/1954 y su resolución se publicó el 16/12/1954.

El método consiste en someter a una fracción procedente de la destilación de aceites de esquistos, obtenidos por destilación seca de rocas bituminosas españolas, a la acción de un agente sulfonante. La fracción utilizada en el procedimiento es la que destila en el intervalo de 70-325° C, a presión normal y, como agentes de sulfonación se emplean ácido sulfúrico, ácidos clorosulfónicos y anhídrido sulfúrico, entre otros.

Industrial Ibérica Químico-Farmacéutica S.A.

Los representantes de la empresa *Industrial Ibérica Químico-Farmacéutica S.A.*⁸³⁶ presentaron “Un procedimiento para la preparación de dimetil-ditio-hidantoina”, fruto de su propia invención y para el que solicitaron la protección de una patente en marzo de 1955⁸³⁷. El procedimiento permite obtener 5,5-dimetil-2,4-ditio-hidantoina, un compuesto de fórmula estructural:



Los solicitantes presentan el siguiente procedimiento: en un matraz de 5-10 litros de capacidad, provisto de refrigerante a reflujo, cargan 445 g de cianuro sódico o potásico, 481 g de cloruro amónico, 507 g de acetona, 665 g de sulfuro de carbono y unos 2,1 litros de alcohol de 85°. Calientan suavemente hasta ebullición en reflujo constante durante 24-30 horas, después destilan el disolvente (alcohol) y arrastran, en corriente de vapor, los restos de acetona o sulfuro de carbono que hubieran quedado sin reaccionar. Obtienen así un producto sólido que se disuelve calentando en baño María, con solución de sosa, al 10%. La solución alcalina se precipita con ácido clorhídrico concentrado, es filtrada y el resultado en un producto que cristaliza en agua, en forma de agujas brillantes de color amarillo pálido; este producto se identifica como 5,5-dimetil-ditio-hidantoina.

Esta dimetil-ditio-hidantoina puede dar lugar a otras hidantoinas; así, al reaccionar en frío con peróxido de hidrógeno amoniacal, forma 5,5-dimetil-hidantoina, y, si reacciona con óxido de plata y ácido clorhídrico concentrado hirviendo, dará origen a 5,5-dimetil-4-tio-hidantoina.

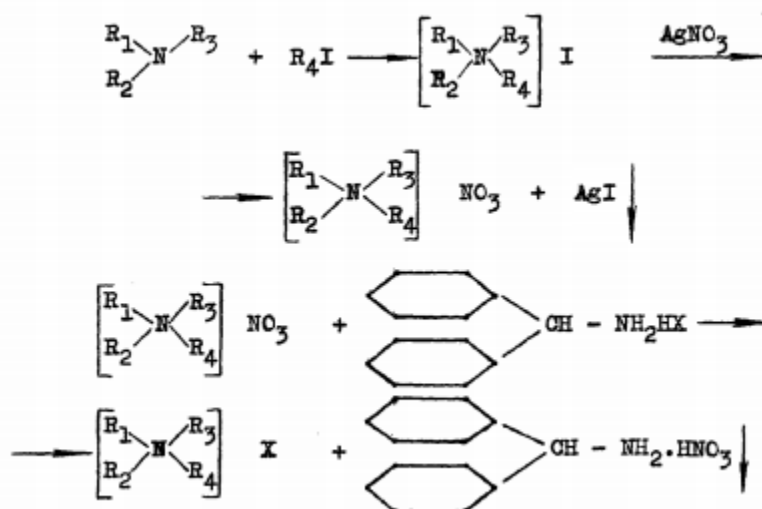
⁸³⁶ En 1948, el médico barcelonés Pedro Junyent, doctor en Medicina y Cirugía General por la Universidad de Santiago de Compostela, inició la tarea de constituir la empresa *Industrial Ibérica Químico Farmacéutica S.A.* que, en noviembre de 1984, pasaría a denominarse *Laboratorios Inibsa*. Esta empresa comercializó, en 1955, la dimetil-ditio-hidantoina bajo el nombre comercial de *Vincidol*, sustancia utilizada como antitiroideo en el tratamiento del hipertiroidismo, fue también ensayada como tratamiento en la diabetes insípida y en la enuresis nocturna, al presuponersele actividad hipotalámica. (Cf. RUIZ REY, A. “Sobre la acción hipotalámica de la dimetil-ditio-hidantoina. Papel del Vincidol en la diabetes insípida sintomática y genuina así como en la enuresis nocturna esencial”. *Revista Clínica Española*, 63(5): 294-302. Madrid, 1956).

⁸³⁷ AHOEPM, patente de invención 220.749, solicitada a favor de *Industrial Ibérica Químico-Farmacéutica S.A.*, con domicilio en Barcelona, calle Loreto 8. La descripción del procedimiento se redactó en una memoria de cuatro hojas, numeradas y mecanografiadas por una sola cara; la memoria está firmada en Barcelona, a 11/03/1955 y, junto con la documentación requerida para la solicitud de la patente, se presentó en el Registro el 15/03/1955; la patente se concedió el 26/04/1955 y fue publicada el 16/06/1955.

William Alcalay Madjar

El químico judío y doctor en Ciencias, William Alcalay Madjar (1919-2015), presentó, en 1956, una solicitud de patente sobre un “Nuevo procedimiento para la preparación de sales de alcohilamonio cuaternario”, resultado de su propio trabajo⁸³⁸.

Las sales de amonio cuaternario se obtenían, tradicionalmente, haciendo reaccionar una amina terciaria con un halogenuro de alcohol, de los cuales los más activos son los yoduros, seguidos de los bromuros y finalmente los cloruros de alcohol; la velocidad de reacción decrece a medida que aumenta el tamaño del resto alifático. El procedimiento objeto de esta patente consiste, en esencia, en hacer reaccionar la amina terciaria con el yoduro de alcohol, preferentemente en caliente, con lo que se obtendría el yoduro de la base cuaternaria. Este yoduro es puesto a reaccionar con una solución acuosa de un nitrato cuyo catión forme yoduros poco solubles, como los de plata o los de plomo, para ser transformado en el nitrato de la base cuaternaria, y este, por tratamiento con clorhidrato o bromhidrato de benzhidrilamina, origina el cloruro o el bromuro de amonio cuaternario con precipitación simultánea del nitrato de benzhidrilamina muy poco soluble, por un proceso de doble descomposición⁸³⁹. Las reacciones químicas del procedimiento pueden resumirse en el siguiente esquema:



El procedimiento se aplica particularmente en la preparación de ciertos alcaloides, antihistamínicos y otros medicamentos de carácter básico terciario. En la memoria se describe la obtención del yoduro de n-butil-hioscina y la del bromuro de n-butil-hioscina, a modo de ejemplos explicativos.

⁸³⁸ AHOEPM, patente de invención 228.830, solicitada a favor de William Alcalay Madjar, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Balmes 358. El método se explica en una memoria descriptiva de seis páginas, escritas a máquina por una sola cara que, junto con la solicitud, se presentó ante el Registro de la Propiedad Industrial el 19/05/1956; la patente se concedió el 06/06/1956 y el dictamen quedó publicado el 16/08/1956.

⁸³⁹ La benzhidrilamina puede sustituirse por cualquier amina cuyo nitrato sea poco soluble en agua, como la hioscina.

Difusora Terapéutica S.A.

La empresa española *Difusora Terapéutica S.A.*, a través de sus representantes, presentó solicitud de patente sobre un “Nuevo procedimiento de preparación de compuestos naturales de tipo orgánico”, cuyo privilegio de explotación demanda por veinte años y para todo el territorio nacional y sus colonias⁸⁴⁰.

Se trata de preparados a base de jalea real, sustancia que contiene un grupo de agentes activos y a la que los autores denominan ‘factor de plenitud’, ya que se trata de una especie de miel destinada a la nutrición de la larva de la abeja reina, que mantiene su vigor físico y le otorga su capacidad reproductora; la jalea real contiene todos los principios inmediatos, sustancias vitamínicas y biocatalizadores indispensables. La composición química de la jalea real es complejísima, la separación o fraccionamiento en sus componentes activos permite elaborar preparados destinados a acciones diferentes y la posibilidad de obtener concentrados activos.

Según los solicitantes, para utilizar las cualidades beneficiosas de la jalea real y su aprovechamiento para la especie humana conviene separar las distintas fracciones contenidas en la jalea real: una fracción hidrocarbonada que, según los análisis del laboratorio solicitante, está formada por glucosa, levulosa, algo de sacarosa y pequeñas cantidades de dextrina e indicios de otros polisacáridos; una fracción lipídica, compuesta por ceras, grasas, ácidos grasos libres, pequeñas cantidades de esteroides y ésteres volátiles; una fracción proteica; una fracción salina y los demás biocatalizadores. Una vez separadas las distintas fracciones, o bien a partir del complejo, se preparan las distintas formas farmacéuticas para su administración, según lo requerido en cada caso⁸⁴¹. Al compuesto, sea cual fuera la vía de administración, se le puede adicionar, cuando así convenga, otros fármacos activos para complementar su acción terapéutica y

⁸⁴⁰ AHOEPM, patente de invención 231.768, solicitada a favor de la entidad *Difusora Terapéutica S.A.*, con domicilio social en Manlleu (Barcelona), calle San Juan 20-22. El procedimiento se describe y reivindica en una memoria que consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara. La solicitud en el Registro se inició el 25/10/1956, la patente se concedió el 20/02/1957 y la resolución se publicó el 16/04/1957.

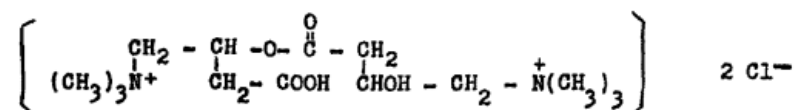
⁸⁴¹ Según consta en la memoria, los medicamentos se pueden preparar: en suspensiones, para tomar a gotas, por vía oral, en un vehículo hidroglicólico estabilizante ayudado con un coloide protector de la fracción proteica; el preparado asegura la actividad completa de cada fracción y su estabilidad física y esterilidad bacteriológica; en caso de ser necesario salvar la acción gastrointestinal sobre la fracción albuminoidea, el preparado se modifica para que sea absorbible por vía sublingual. También pueden prepararse productos desecados por criodesecación o adsorción sobre sustancias inertes para la elaboración de comprimidos y grageas para administración oral. Para inyectables por vía parenteral se preparan soluciones atóxicas en las que la fracción proteica se protege mediante tratamiento formol-estufa y se separan todos los grupos con capacidad antigénica o irritante; si estas soluciones o suspensiones se preparan en medio isotónico e isoiónico y convenientemente tamponadas, añadiendo en su formulación agentes mojantes y estabilizantes para favorecer la absorción por las mucosas, se obtienen colirios, instilaciones nasales, vaginales, etc. que, a su vez, si se incluyen en un vehículo semisólido de punto de fusión y difusibilidad adecuada, pueden ser formulados en forma de supositorios para su administración por vía rectal. También se pueden preparar productos dermatológicos, en forma de pomadas, para su administración por vía transcutánea, mediante el uso de vehículos adecuados; estas pomadas pueden ser simples o plurivalentes, complementadas con otros productos necesarios. Incluso se pueden preparar soluciones alcohólicas y aceites esenciales y preparados adecuados para su aplicación por iontoforesis.

sus efectos plurivalentes, siempre que los principios activos no presenten interferencias entre sí.

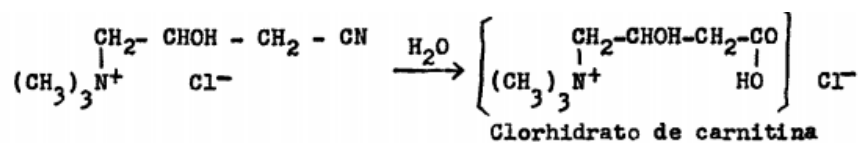
Laboratorios Gayoso. Hismar S.L.

En febrero de 1958, los representantes de la razón social *Hismar S.L.*, propietaria del *Laboratorios Gayoso*, presentaron en el Registro de la Propiedad Industrial una solicitud de patente, aportando una memoria para describir “Un procedimiento de obtención de carnitinato de carnitinilo”, resultado de su trabajo e investigación⁸⁴².

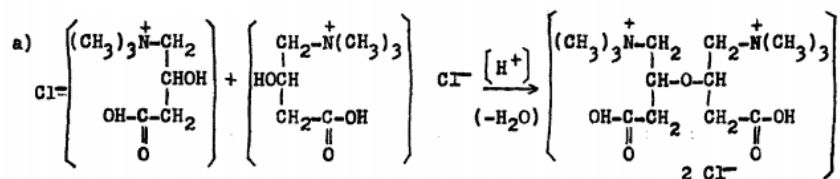
La invención se refiere a ciertas modificaciones sobre el método de R. Engeland, para la obtención de un éster de la carnitina, N-N'-diclorometilato del ácido 3(γ-dimetilamino-β-hidroxibutanoiloxi)-4-dimetilamino-butírico⁸⁴³, que en la memoria designan como carnitinato de carnitinilo o carnitinato de carnitina indistintamente. Este compuesto obedece a la siguiente fórmula estructural:



en la reacción de Engeland,



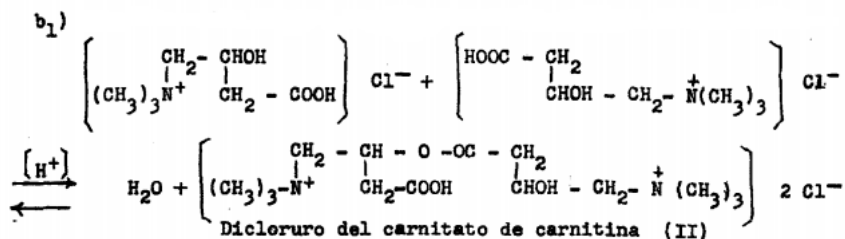
además de la carnitina, se originaban cantidades no despreciables de un compuesto bimolecular, que bien podía ser un éter (óxido de dicarnitinilo) (I), o un éster (carnitinato de carnitinilo o carnitinato de carnitina) (II), que se producían por uno de los mecanismos siguientes:



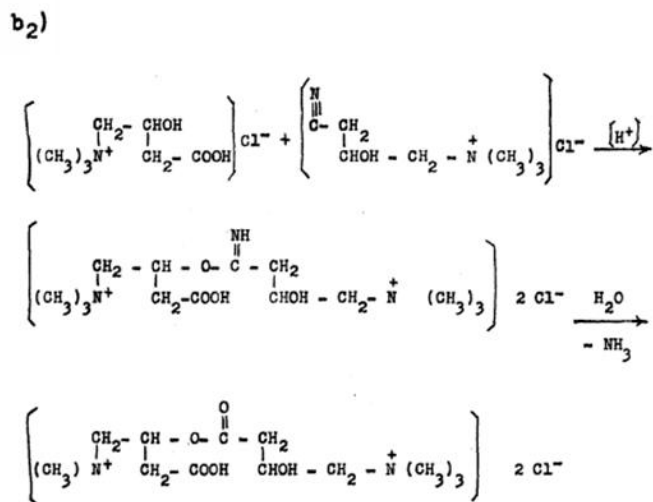
o por esterificación de la carnitina con otra molécula de carnitina:

⁸⁴² AHOEPM, patente de invención 240.409, solicitada a favor de *Hismar S.L.*, como titular propietario del *Laboratorio Gayoso*, entidad con domicilio social en Madrid, calle Jorge Juan 141. El procedimiento desarrollado se expone en una memoria descriptiva de seis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara. La solicitud, acompañada de la documentación requerida, se registró el 28/02/1958, la patente se concedió el 10/03/1958 y el dictamen quedó publicado el 16/10/1958.

⁸⁴³ En 1910, R. Engeland logró sintetizar carnitina (β-oxi-γ-trimetil-amino-butirotetaina), hidrolizando el clorometilato del β-oxi-γ-dimetilamino-butironitrilo con ácido clorhídrico concentrado en medio hidro-alcohólico, en caliente, a ebullición durante 10 horas (R. ENGELAND. “Zur Kenntnis des Carnitins; die Synthese der β-Oxy-γ-trimethylamino-buttersäure”. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 43(3): 2705–2707. Weinheim, 1910).



o por alcoholisis del nitrilo por la función alcohólica de la carnitina, catalizado por hidrogeniones:



Los estudios realizados por los investigadores solicitantes, sobre la hidrólisis del clorometilato del β -oxi- γ -dimetilamino-buti-ro-nitrilo, les permitieron identificar el compuesto bimolecular como el éster (II) y, según ellos, con las modificaciones introducidas consiguieron mejorar los rendimientos.

El procedimiento se detalla con el siguiente ejemplo: se calienta a ebullición ocho partes de clorometilato de γ -dimetilamino- β -oxi-buti-ro-nitrilo, con 13,3 partes de ClH, durante 10 horas, a reflujo; después se enfría y se separa, por filtración, el cloruro amónico formado. El líquido filtrado se concentra, en vacío, hasta su reducción a un tercio y se satura, en frío, con ClH gaseoso seco. A continuación se calienta, durante seis horas, a 120°-130° C; pasado este tiempo, se enfría de nuevo hasta unos 50° C y se concentra, en vacío, hasta obtener una consistencia de masa pastosa. Esta masa se trata con cinco partes de alcohol; se filtra el cloruro amónico y, el líquido hidroalcohólico filtrado, se concentra a sequedad en vacío a unos 40°-50° C. El residuo se disuelve en 2,5-3 partes de alcohol metílico absoluto en caliente, se decolora con negro y se filtra; finalmente se adicionan 25-30 partes de acetona al filtrado, para provocar la precipitación del carnitinato de carnitinilo (II).

Las patentes españolas sobre otros productos con interés terapéutico: tablas

En este capítulo hemos recogido catorce patentes cuyo contenido describe la preparación de preparados farmacéuticos de difícil clasificación pero de indudable interés terapéutico. Por su actividad terapéutica, constituyen un grupo bastante ecléctico, que a continuación presentamos en unas tablas, ordenadas por orden creciente del número de expediente.

Otros productos con interés terapéutico				
Solicitante	Residencia	Expediente	Título	Tipo de patente
Mesado Estarellas, María	(Villarreal de los Infantes) Castellón	155.660	Procedimiento de obtención de un producto para el tratamiento de los sabañones.	Invención
Panisse Ferrer, María del Portal	Santiago de Compostela (La Coruña)	160.963	Procedimiento de fabricación de la colina o trimetil-etanol-amonio	Invención
Alonso Tejada, Crisanta Ángela	Madrid	174.214	Un procedimiento de obtención de un extracto hidrolizado enzimático de caseína propio para ser administrado por vía oral o parenteral.	Invención
Iglesias Vega, Manuel / Palacios Goyenechea, Manuel	Madrid	206.019	Procedimiento para obtener un producto preventivo contra el mareo.	Invención
Laboratorios PRIMMA, S.A.	Barcelona	211.553	Un procedimiento para la obtención de biocatalizadores acuosolubles de utilidad terapéutica.	Invención
Juan Elías, Luis	Madrid	211.706	Un procedimiento industrial para la obtención de un producto farmacéutico.	Invención
Tomeo Lacruz, Mariano/ Carrillo Arocena, Antonio ; Crespo Higes, Emiliano	Zaragoza y Soria	213.627	Un procedimiento de fabricación de productos nafténicos de aplicación terapéutica, derivados de aceite de resina.	Invención
Carrillo Arocena, Antonio; Crespo Higes, Emiliano	Soria	217.907	Nuevo procedimiento para la preparación de un producto de sulfonación de las fracciones procedentes de la destilación de aceites de esquistos, con aplicaciones farmacéuticas.	Invención
Industrial Ibérica Químico-Farmacéutica S.A.	Barcelona	220.749	Un procedimiento para la preparación de dimetil-ditiohidantoína	Invención
Alcalay Madjar, William	Barcelona	228.830	Nuevo procedimiento para la preparación de sales de alcoholamonio cuaternario.	Invención
Difusora Terapéutica, S.A.	Barcelona	231.768	Nuevo procedimiento de preparación de compuestos naturales de tipo orgánico.	Invención
Laboratorios Gayoso [HISMAR S.L.]	Madrid	240.409	Un procedimiento de obtención de carnitinato de carnitilo.	Invención

Otros productos con interés terapéutico				
Solicitante	Expediente	Presentación	Concesión	Publicación
Mesado Estarellas, María	155.660	17/01/1942	22/10/1942	16/04/1943
Panisse Ferrer, María del Portal	160.963	31/03/1943	17/05/1943	01/09/1943
Alonso Tejada, Crisanta Ángela	174.214	06/07/1946	08/07/1946	16/08/1946
Iglesias Vega, Manuel; Palacios Goyenechea, Manuel	206.019	29/10/1952	16/02/1953	16/03/1953
<i>Laboratorios PRIMMA S.A.</i>	211.553	06/10/1953	10/12/1954	16/01/1955
Juan Elías, Luis	211.706	17/10/1953	06/11/1953	16/12/1953
Tomeo Lacruz, Mariano; Carrillo Arocena, Antonio/ Crespo Higes, Emiliano	213.627	11/02/1954	28/03/1955	16/07/1955
Carrillo Arocena, Antonio ; Crespo Higes, Emiliano	217.907	16/10/1954	04/11/1954	16/12/1954
<i>Industrial Ibérica Químico-Farmacéutica S.A.</i>	220.749	15/03/1955	26/04/1955	16/06/1955
Alcalay Madjar, William	228.830	19/05/1956	06/06/1956	16/08/1956
<i>Difusora Terapéutica S.A.</i>	231.768	25/10/1956	20/02/1957	16/04/1957
<i>Laboratorios Gayoso [HISMAR S.L.]</i>	240.409	28/02/1958	10/03/1958	16/10/1958

Sinopsis

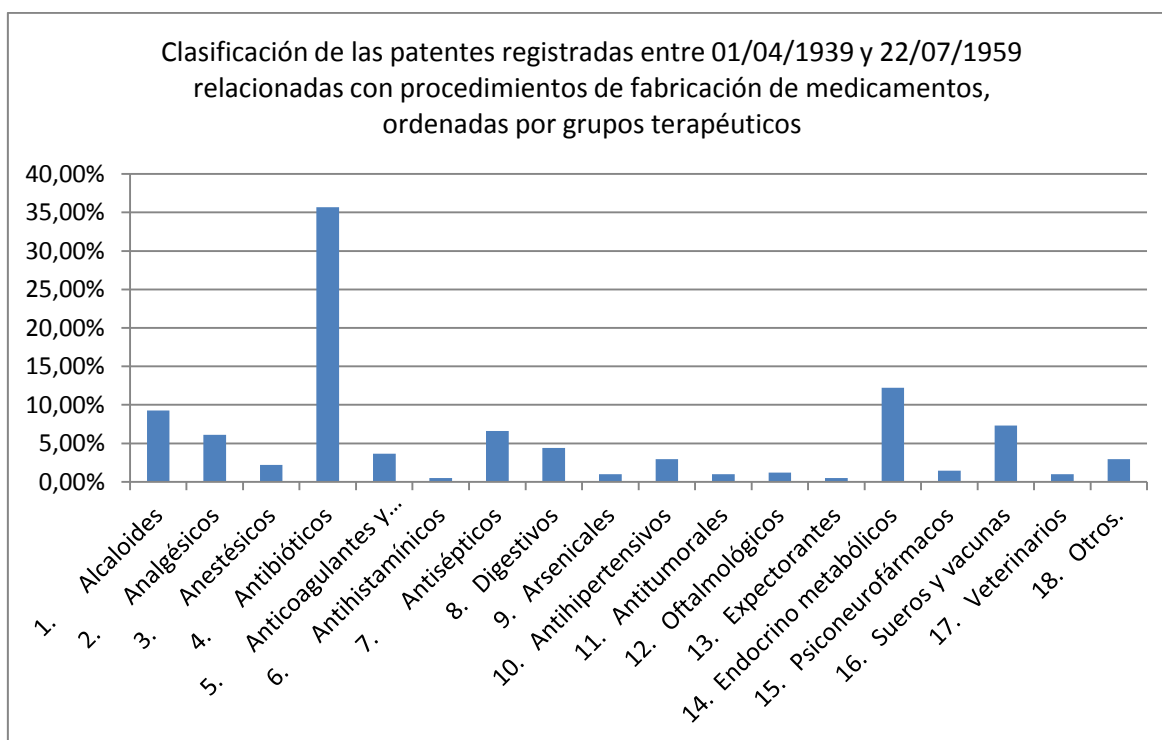
Sinopsis

Desde el final de la Guerra Civil, el 1 de abril de 1939, hasta el 22 de julio de 1959, fecha en que se promulga el decreto-ley en el que se hace público el ‘Plan de estabilización interna y externa de la economía’, periodo de tiempo en el que hemos centrado nuestro estudio, se presentaron ante el Registro de la Propiedad Industrial, 105.664 expedientes; de ellos 2.311 (2.2%) están relacionados con la industria del medicamento, la terapéutica y la clínica española, de los cuales hemos seleccionado aquellos directamente vinculados a la producción de medicamentos, apartando para posteriores estudios otros sobre tecnología farmacéutica, maquinaria para comprimidos, inyectables, supositorios, formas farmacéuticas, productos sanitarios, productos químicos, dietética, cosmética, etc. En definitiva hemos recogido 409 expedientes (17.7%) sobre medicamentos *sensu stricto*, que hemos clasificado en dieciocho grupos, de acuerdo con el siguiente esquema:

Clasificación de las patentes, registradas entre 01/04/1939 y 22/07/1959, directamente relacionadas con procedimientos de fabricación de medicamentos	
Tipo de patente	Número de expedientes [porcentaje]
1. Alcaloides y otros productos terapéuticos de origen vegetal	38 [9,30%]
1. Alcaloides	17
2. Plantas medicinales	10
3. Pigmentos	1
4. Inhibidores vegetales	1
5. Aceites esenciales	8
6. Proteínas de origen vegetal	1
2. Analgésicos	25 [6,11 %]
2.1. Analgésicos narcóticos	3
2.2. Analgésicos no narcóticos [AINES]	22
3. Anestésicos	9 [2,20 %]
3.1. Anestésicos generales	6
3.2. Anestésicos locales	3
4. Antibióticos	146 [35,70 %]
4.1. Sulfamidas	73
4.1. Penicilinas	29
4.3. Otros antibióticos	44
5. Anticoagulantes, antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos	15 [3,67 %]
5.1. Anticoagulantes	8
5.2. Antihemorrágicos y sustitutivos plasmáticos	7
6. Antihistamínicos	3 [0,73 %]
7. Antisépticos y desinfectantes	27 [6,60 %]
8. Aparato digestivo: antiácidos, antiespasmódicos, hepatoprotectores, laxantes y probióticos	18 [4,40 %]
8.1. Antiácidos	3
8.2. Antiespasmódicos	2

8.3. Coleréticos y derivados de los ácidos biliares	2
8.4. Laxantes	10
8.5. Probióticos	1
9. Arsenicales y derivados	4 [0,98 %]
10. Antihipertensivos, diuréticos y cardiovasculares	12 [2,93 %]
11. Quimioterapia antitumoral: antitumorales y citostáticos	4 [0,98 %]
12. Farmacología oftalmológica: colirios	5 [1,22 %]
13. Expectorantes y otros productos de acción pectoral	2 [0,49 %]
14. Hormonas, vitaminas y medicamentos antianémicos	50 [12,22 %]
14.1. Hormonas esteroídicas	17
14.2. Hormonas peptídicas	2
14.3. Vitaminas	20
14.4. Antianémicos	11
15. Psiconeurofármacos	5 [1,22 %]
16. Sueros y vacunas	30 [7,33 %]
17. Medicamentos de uso veterinario	4 [0,98 %]
18. Otros productos terapéuticos	12 [2,93 %]
Total	409

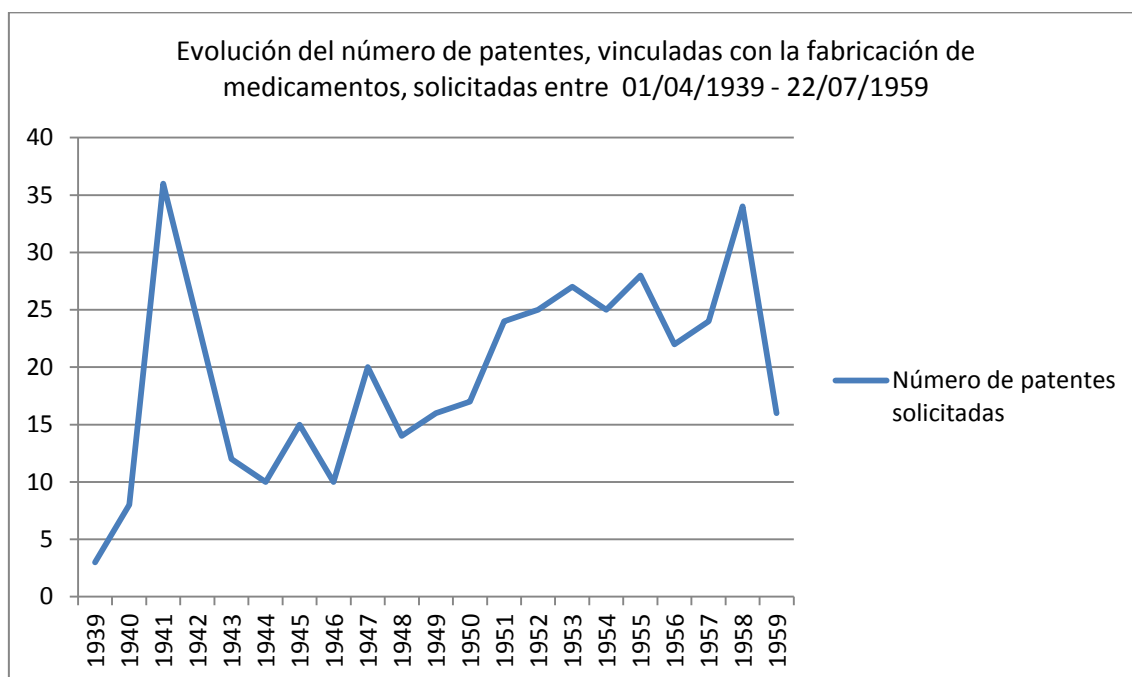
Esta clasificación, expresada en porcentajes, puede visualizarse en el siguiente gráfico:



Tras finalizar la guerra, la industria farmacéutica y los empresarios españoles se fueron reorganizando e inician tímidamente su actividad; en el segundo semestre de 1939 se solicitan tres patentes vinculadas al medicamento, al año siguiente, en 1940, esta cifra ascenderá a ocho solicitudes de patente y, en 1941, se incrementa a 36, el

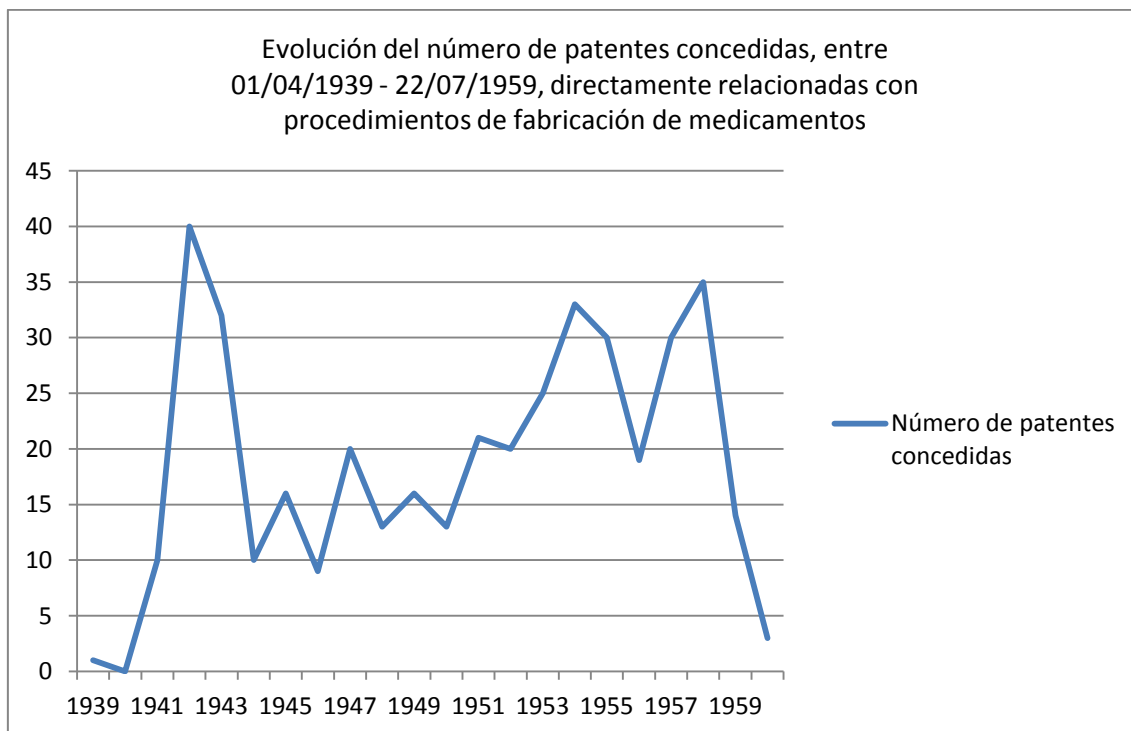
máximo de solicitudes/año de todo el intervalo temporal estudiado; la evolución del número de patentes solicitadas por año queda reflejada en el siguiente esquema:

Evolución del número de patentes solicitadas entre 01/04/1939 y 22/07/1959, directamente relacionadas con procedimientos de fabricación de medicamentos							
Año	Patentes	Año	Patentes	Año	Patentes	Año	Patentes
1939	3	1940	8	1941	36	1942	24
1943	12	1944	10	1945	15	1946	10
1947	20	1948	14	1949	16	1950	17
1951	24	1952	25	1953	27	1954	25
1955	28	1956	22	1957	23	1958	34
1959	16						

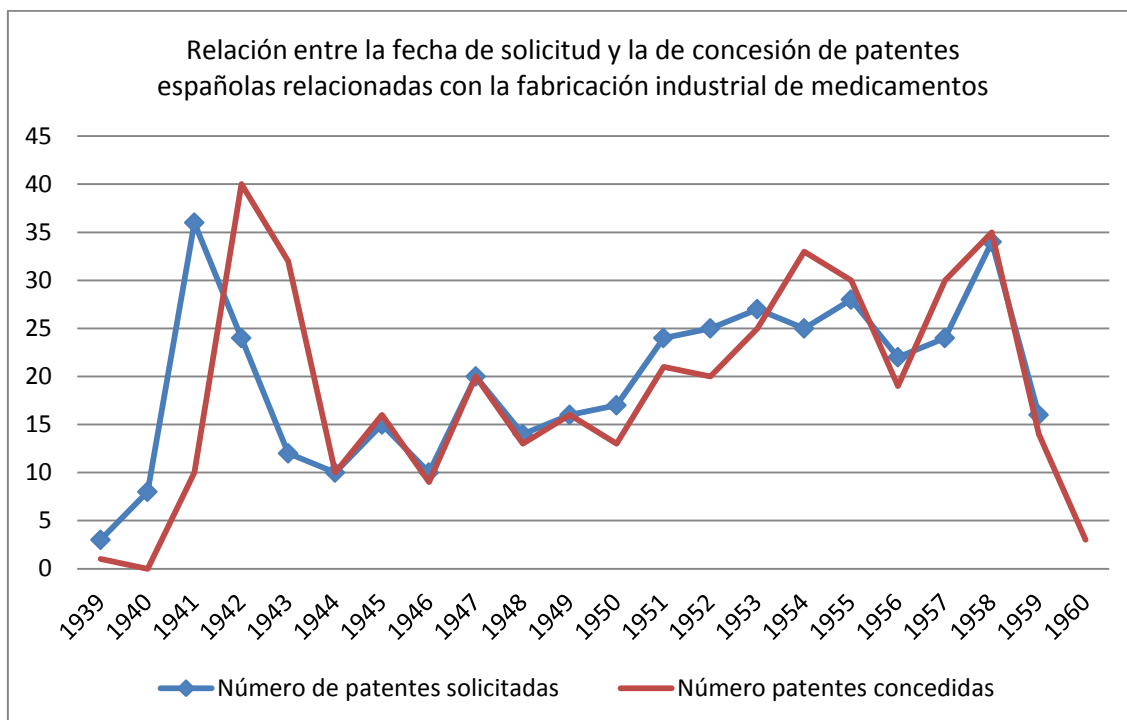


El proceso de concesión de la patente fue lento en los primeros años de post-guerra: sólo una fue validada en 1939, un antiséptico de uso urinario presentado por Emir Luis D'Asteck Callery, ninguna al siguiente año. El proceso se aceleró al consolidarse los procedimientos de valoración de los expedientes; en el año de 1942 se sitúa el máximo de las resoluciones sobre la patentabilidad de los procesos de fabricación de medicamentos, evidenciándose un llamativo aumento, en justa réplica a las solicitudes previas, con 41 patentes concedidas.

Evolución del número de patentes concedidas entre 01/04/1939 y 22/07/1959, directamente relacionadas con procedimientos de fabricación de medicamentos							
Año	Patentes	Año	Patentes	Año	Patentes	Año	Patentes
1939	1	1940	0	1941	9	1942	41
1943	32	1944	10	1945	16	1946	9
1947	20	1948	13	1949	16	1950	13
1951	21	1952	20	1953	25	1954	33
1955	30	1956	19	1957	29	1958	35
1959	14	1960	3				

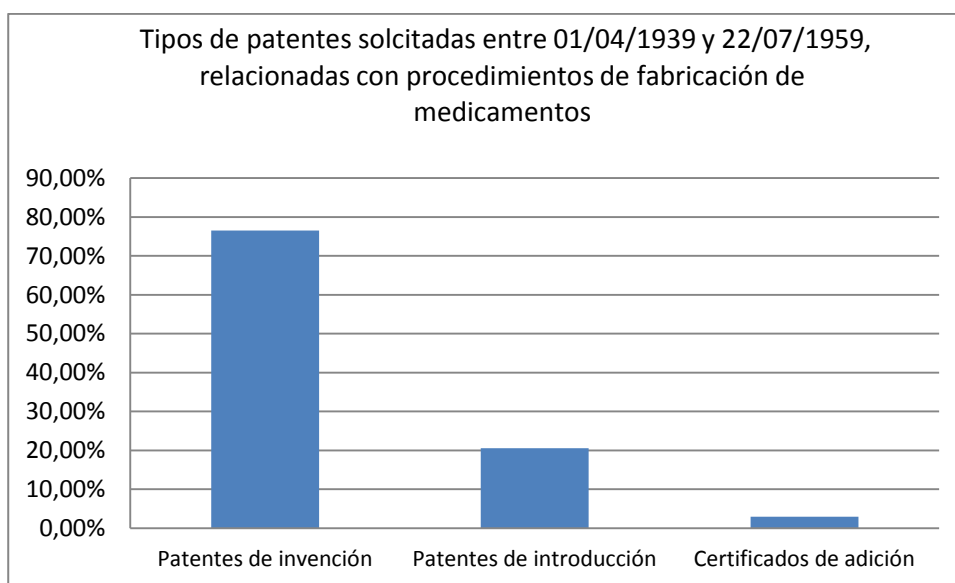


La correlación entre la fecha de solicitud y la de concesión queda reflejada en el gráfico siguiente:

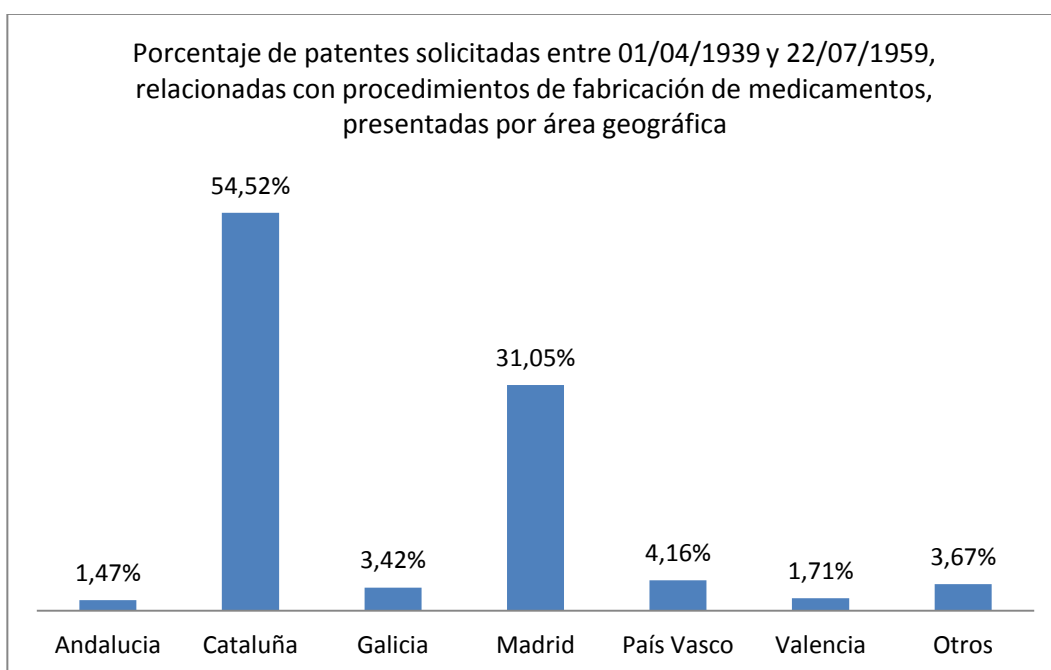
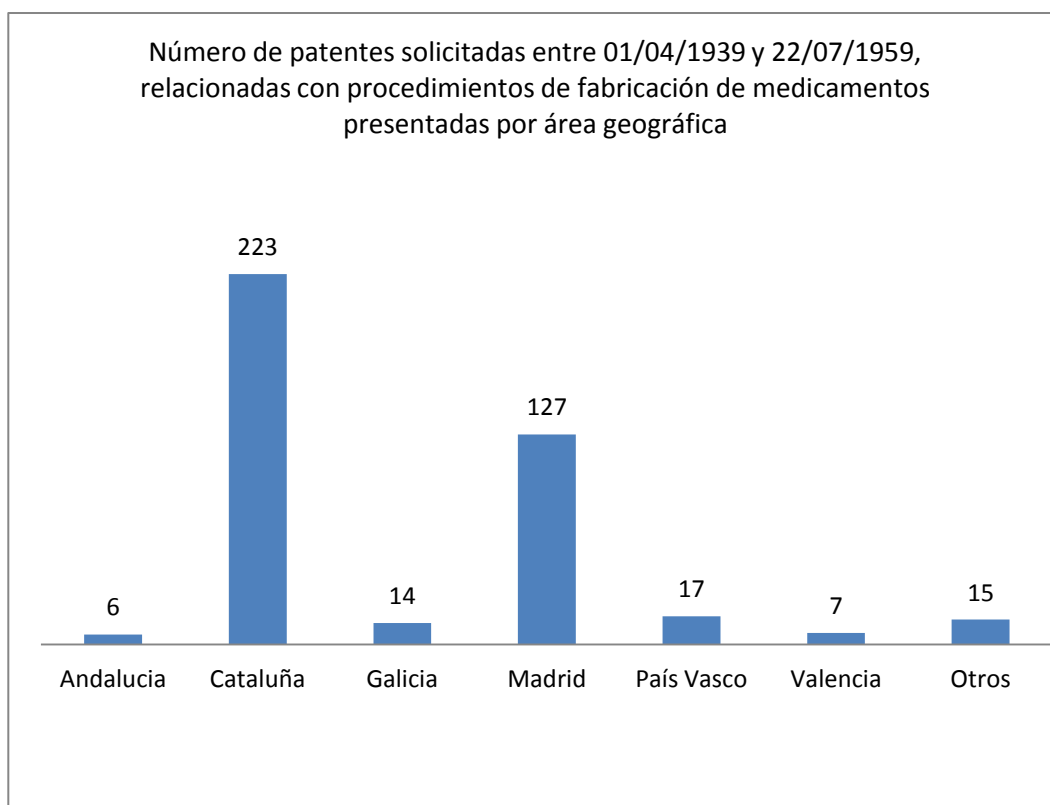


De acuerdo con el texto refundido del Estatuto de la propiedad industrial, aprobado Real Orden de 30 de abril de 1930 (*Gazeta*, 07/05/1930), el derecho de propiedad industrial podía adquirirse por virtud del registro, en forma de patentes de invención, patentes de introducción y mediante certificados de adición. Las patentes de invención se concedían sobre procedimientos desarrollados, ideados o concebidos por

los propios solicitantes, el privilegio de una patente de introducción se otorgaban sobre procedimientos ya conocidos y realizados con éxito en el extranjero, pero no puestos en práctica en España; los certificados de adición, ampliaban y mejoraban alguna parte o supuesto de inventos patentados previamente. La protección que otorgaba la patente era diferente según el tipo de la misma, así una patente de invención garantizaba los derechos de explotación sobre el procedimiento reivindicado durante veinte años frente a los diez años de una patente de introducción. La protección de los derechos de explotación, en todos sus tipos, se extendía a todo el territorio nacional, colonias, protectorado y posesiones. De las 409 patentes incluidas en el estudio, 313 (76,53%) lo fueron de invención, a 84 de las mismas (20,54%) se les concedió patente de introducción y 12 (2,93%) fueron certificados de adición.



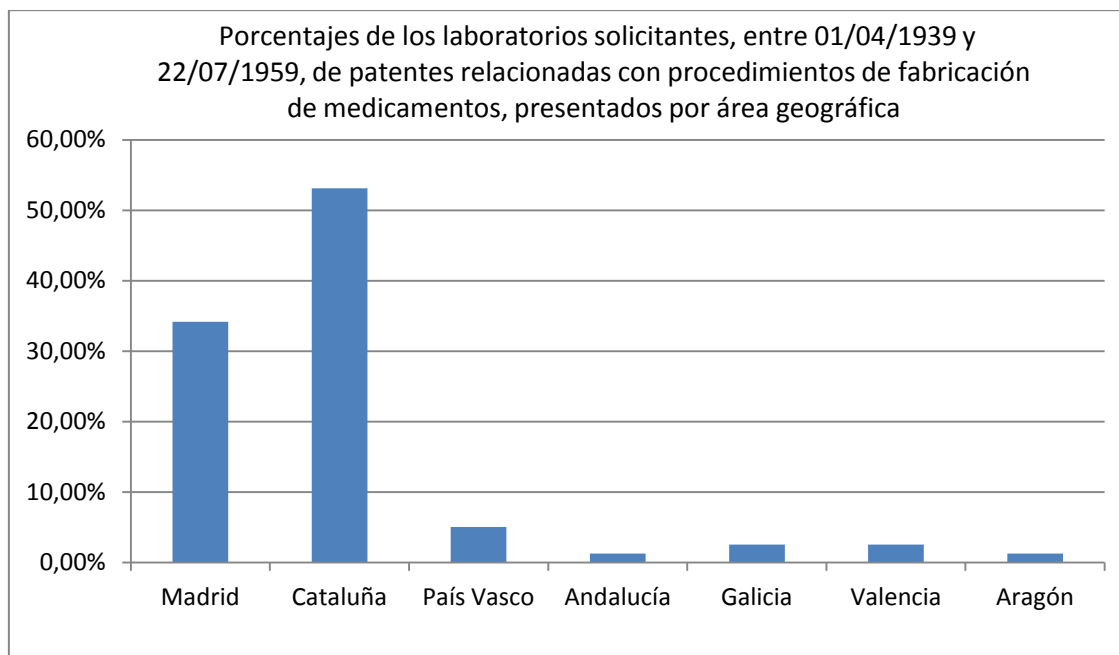
De acuerdo con los resultados de nuestro estudio sobre las patentes de medicamentos demandadas por solicitantes españoles durante el primer franquismo, encontramos que la industria farmacéutica estaba polarizada en dos zonas geográficas: Cataluña, de donde salieron 223 peticiones de patente, un 54,52% del total y Madrid, con una demanda de 127 patentes, un 31,05% de las 409 patentes que sobre medicamentos se presentaron ante el Registro de la Propiedad Industrial entre abril de 1939 y julio de 1959. A gran distancia de estos centros geográficos quedan otras zonas donde la presencia de laboratorios de cierta importancia se hace presente: es el caso del País Vasco, con 17 patentes presentadas (4,16%), Galicia con 14 patentes (3,42%), Valencia con siete expedientes (1,71%) y Andalucía, de donde proceden seis solicitudes de patente; los expedientes restantes (3,67%) proceden de diferentes zonas de la geografía nacional, destacando la aportación de media docena de patentes solicitadas por investigadores vinculados al laboratorio de farmacia militar establecido en Burgos.



De los 409 expedientes analizados en nuestro trabajo, 263 de ellos (64,30%) fueron solicitados por 80 laboratorios o sus responsables y los 146 restantes (35,70%) estuvieron tramitados por uno o varios solicitantes a título personal.

De los 80 laboratorios solicitantes, 27 de ellos (33,33%) se encontraban en Madrid; 43 (54,32%) en Cataluña, la mayoría en Barcelona, otros cuatro (4,94%) estaban establecidos en el País Vasco, tres en Bilbao y uno en Guipúzcoa; Andalucía sólo dispuso de un laboratorio, sito en Sevilla, interesado en patentar sus procesos; dos encontramos en Galicia: uno en Santiago de Compostela, el otro en Porriño (Pontevedra), la sede

central de *Zeltia*; en Valencia se localizan otros dos laboratorios (2,47%) y el restante (1,23%) estaba ubicado en Zaragoza.



Las otras 146 patentes fueron solicitadas por investigadores a título personal, de las cuales 75 se iniciaron a instancias de personas vinculadas al territorio catalán (51,37%), 40 lo fueron por solicitantes madrileños (27,39%), cinco se deben a gallegos (3,42%), cinco a valencianos (3,42%) y otras cinco a andaluces (3,42%) y las 16 restantes a solicitantes de otros lugares de España (10,96%).

Los 43 laboratorios farmacéuticos catalanes, demandantes de 148 patentes sobre medicamentos durante el período objeto de nuestro estudio (abril 1939 / julio 1959), quedan listados en la tabla:

Laboratorio	Número de patentes
<i>Adroer</i> [Joaquín Adroer Iglesias]	2
<i>Alcalay</i> [William Alcalay Madjar]	3
<i>Álvarez Fité</i> [Emilio Álvarez Fité, Emilio]	2
<i>Andrómaco S.A.</i> [Raúl Roviralta Astoul]	9
<i>Ausonia S.A.</i>	2
<i>Basileos S.A.</i>	1
<i>BASIPA S.A.</i>	1
<i>Bonhora Hermanos S.L.</i> [Rich Bonhora Castells]	1
<i>Brugarolas Industrial y Comercial S.A.</i> [BICSA]	4
<i>Colirios Llorens S.A.</i>	4
<i>Difusora Terapéutica S.A.</i>	1
<i>Dr. Andreu</i>	11
<i>Dr. Esteve S.A.</i>	9
<i>Dr. López Brea S.A.</i>	1

<i>Dr. Mangrané</i> [Daniel Mangrané Mangrané]	7
<i>Drogas, Vacunas y Sueros S.A.</i> [DROVYSA]	14
<i>Estedi</i> [José María Calzada Badía]	4
<i>Foret S.A.</i>	5
<i>Funk S.A.</i>	2
<i>Grifols S.A.</i>	3
<i>Hosbon S.A.</i>	2
<i>Industrial Farmacéutica del Levante S.A.</i>	2
<i>Industrial Ibérica Químico Farmacéutica S.A.</i>	1
<i>Industrias Químicas Reunidas S.A.</i>	1
<i>Industrias Universo S.A.</i>	1
<i>Instituto Científico Folch</i>	1
<i>Instituto Farmacológico Experimental S.A.</i>	1
<i>Instituto Químico de Sarriá</i>	1
<i>Laboratorio Espinós & Bofill S.A.</i> [LEBSA] [José Antonio Bofill Auge, José María Espinós Tayá]	2
<i>Laboratorio de Investigación Coloidal</i> [LAINCO] [José Serrallach Juliá]	4
<i>Martín Cuatrecasas</i>	1
<i>Media</i> [Ramón de Montaner Giraudier]	3
<i>Miquel</i> [Juan Miquel Quintilla]	6
<i>Morató</i>	1
<i>OM. Sociedad General de Farmacia</i>	3
<i>ORFI S.A.</i>	2
<i>Pages & Sarrias S.A.</i>	1
<i>PRIMMA, S.A.</i>	5
<i>Riera S.A.</i>	3
<i>Robert</i> [José Robert Mestre]	8
<i>Segalá S.A.</i>	1
<i>Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas S.A.</i>	7
<i>Unión Químico Farmacéutica S.A.E.</i> [UQUIFA]	5

Los hermanos José Andreu Miralles y Juan Andreu Miralles, ambos farmacéuticos e hijos del también farmacéutico Salvador Andreu y Grau, fundador del *Laboratorio del Doctor Andreu*, ubicado en Barcelona, Rambla de Cataluña 66, presentaron, durante el periodo estudiado, un total de once solicitudes de patente, todas sobre procedimientos propios: en 1940 un par de métodos para obtener sulfamidas; un año después su interés sigue centrado en las sulfamidas, presentan otros dos nuevos procedimientos de obtención. En la misma línea continuaron unos años más tarde, otro par de patentes sobre sulfamidas fueron patentadas en los inicios de 1950 y tres más a lo largo de 1951. Este 1951 amplían su área de interés y presentan un método para extraer alcaloides y otro para el desarrollo de analgésicos basados en nuevos sistemas de obtención de ácido acetilsalicílico.

El *Laboratorio del Dr. Esteve*, asentado en la avenida de la Virgen de Monserrat 209 (Barcelona), presentó un total de nueve solicitudes de patente; en febrero de 1941

se muestran interesados en las sulfamidas; a finales de 1942 sobre un derivado arsenical utilizable en terapéutica; en el verano de 1951 sobre un anticoagulante; en septiembre de 1953 sobre un analgésico procedente de derivados de la 3,5-diketo-pirazolidina. En mayo de 1954 y como fruto de la relación con el *Laboratorio Miquel* surge el desarrollo de un procedimiento para la preparación de un nuevo analgésico, derivado de la 1,2-difenil-pirazolidina-3,5. Durante los años cincuenta, mostraron interés sobre las penicilinas, bien basándose en su propia investigación, como ocurre con la patente presentada en agosto 1954, bien en colaboración con la sociedad portuguesa *Laboratorios Astral S.L.*, apenas un mes después. De septiembre de 1954 datan un par de nuevos procedimientos de su invención sobre penicilinas y, en febrero de 1959, retoman su línea sobre el registro de nuevos anticoagulante, iniciada a comienzos de esta década.

El químico Daniel Mangrané Mangrané, en representación del *Laboratorio Daniel Mangrané*, sito en Barcelona (Wad-Ras 117-119), presentó, en mayo de 1941, un par de solicitudes relativas a sendos anestésicos; insistió en esta misma línea en mayo de 1942, entonces bajo la cobertura de la empresa química *Productos Pyre-Daniel Mangrané S.A.* Entre marzo y noviembre de 1952, bajo la fórmula social de *Daniel Mangrané S.A.*, presentó tres patentes para proteger otros tantos procedimientos de obtención de antibióticos: uno relacionado con los derivados de la hidrazida del ácido para-aminosalicílico y los otros dos con la hidrazida del ácido piridín-4-carboxílico. A comienzos de febrero de 1957 patentan el procedimiento de obtención de un antitumoral: un derivado de dialquileniminobenzo-quinonas.

Del *Laboratorio OM, Sociedad General de Farmacia S.A.*, ubicado en Esplugas de Llobregat (Barcelona), hemos recogido tres solicitudes de patente, todas ellas relacionadas con las sulfamidas, presentadas entre mayo de 1941 y diciembre de 1944. En el verano de 1941, los responsables de la empresa *Bonhora Hermanos S.L.* presentaron un nuevo procedimiento de preparación de un producto, obtenido de los rizomas del regaliz, muy demandado como pectoral y emoliente.

Juan Miquel Quintilla, fundador del *Laboratorio Miquel*, presentó, entre el verano de 1941 y la primavera de 1954, media docena de solicitudes de patente: en junio de 1941, un procedimiento de preparación de un psiconeurofármaco y otro para la obtención de vitaminas vinculadas con naftoquinonas; en 1942 se interesó por los arsenicales y, en febrero de 1943, sobre la preparación de hormonas esteroídicas. Durante los años cincuenta sus investigaciones se centran sobre las pirazolonas, sobre las que presentó, en septiembre de 1953, una solicitud de patente; en 1954 y como fruto de la relación entre Juan Miquel Quintilla (*Laboratorio Miquel*) y Antonio Esteve Subirana (*Laboratorio del Dr. Esteve S.A.*), se patentó un procedimiento para la preparación de un analgésico, derivado de una pirazolidina.

El médico catalán Raúl Roviralta Astoul (1891-1978) cofundador junto al farmacéutico y químico Fernando Rubio Tuduri (1900-1994) de los *Laboratorios Andrómaco*, ubicados en Barcelona (Avenida del Dr. Andreu 38-42) fue el titular, sin duda en representación de los laboratorios de su propiedad, de las nueve patentes presentadas durante el periodo de tiempo estudiado: dos fueron las solicitadas en 1942, ambas relacionadas con la química de las sulfamidas; en la misma línea continua en 1944, presentando una patente sobre este mismo tipo de medicamentos. En 1947 presentará un par de expedientes de patentes: uno acerca de un método para la

obtención de un mucolítico, el otro sobre un antianémico. De 1953 datan cuatro solicitudes correspondientes a un método para obtener un analgésico a partir de sales estables del ácido acetil salicílico, otro referido a la síntesis de sulfamidas de amidas cíclicas, un tercero sobre un anestésico procedente de ésteres del ácido p-amino-benzoico y el cuarto sobre un mucolítico obtenido de éteres aromático-alifáticos. En la mayoría de las memorias descriptivas de los métodos presentados, Raúl Roviralta Astoul destaca expresamente la colaboración de los químicos de su laboratorio, Antonio Sanromá Nicolau y Federico Martí Carreras.

La empresa catalana, PRIMMA S.A., ubicada en Esplugas de Llobregat, Oriol 1, centró sus intereses en el desarrollo industrial de las sulfamidas; en 1942 solicitó cuatro patentes de introducción sobre otros tantos procedimientos de obtención de derivados tiazólicos de las sulfamidas, derivados sulfamídicos de aminas heterocíclicas y otros derivados sulfamídicos. La misma empresa, de la que, en 1953, consta como domicilio social el Paseo de Gracia 56 (Barcelona), presentó un procedimiento para la obtención de biocatalizadores acuosolubles de utilidad terapéutica.

Durante el mes de junio de 1942, los representantes del *Instituto Químico de Sarriá* solicitaron la protección de una patente sobre un procedimiento para la obtención de esteres y derivados de un aceite de chaulmoogra, extraído de las semillas de la planta *Calanocoba weltwitschii* Gilg., procedente de la Guinea española.

Emilio Álvarez Fité, domiciliado en Prat de Llobregat (Barcelona), Ponsich 11, fue autor de dos solicitudes de patente relacionadas con las sulfamidas, presentadas en 1943 y 1953.

En la primavera de 1943 José Antonio Grifols y Roig solicitó registrar una patente de introducción relativa a un procedimiento para desecar plasmas, sueros, líquidos biológicos en general; tres años más tarde, los representantes del *Laboratorio Grifols* solicitaron otra patente de introducción para un procedimiento de obtención de aminoácidos de aplicación parenteral; en el verano de 1958, los representantes del *Laboratorio Grifols*, en este caso los hermanos José Antonio y Víctor Grifols Lucas, solicitaron una nueva patente para proteger un procedimiento mediante el que se facilitaba la disolución rápida de la globulina gamma seca, esta vez de invención propia.

Ramón de Montaner Giraudier, del que consta domicilio Provenza 224B (Barcelona), director técnico del *Laboratorio Farmacéutico Media*, con domicilio social en Santa Carolina 15 (Barcelona), desarrolló varios procedimientos sobre derivados yodados de las sulfamidas, para los que solicitó tres patentes entre marzo de 1943 y abril de 1950.

En el verano de 1944, Manuel Miserachs Rigalt, en representación del *Laboratorio Químico Biológicos Pagés & Sarrias S.A.*, solicitó una patente relativa a un procedimiento para la obtención, en forma pulverulenta, de sueros, virus, lisados y similares, de origen humano o animal, para su aplicación a la medicina y veterinaria.

La empresa FORET S.A., ubicada en Barcelona (Marina 6), centró su interés en el desarrollo de procesos industriales relacionados con los antisépticos y desinfectantes: en 1945 reclamó los derechos de explotación sobre un procedimiento para la fabricación de la fenotiazina en escala industrial; su interés sobre el agua oxigenada se encuentra reflejado en la patente presentada en 1947, destinada a proteger un

procedimiento para la obtención del producto de adición urea-peróxido de hidrógeno; unos años más tarde, en 1953, esta empresa presentó a registro un perfeccionamiento en los procedimientos de concentración y purificación del peróxido de hidrógeno por destilación y, en 1957, un par de expedientes para proteger un procedimiento de purificación de peróxido de hidrógeno y otro sobre un sistema cíclico para la obtención de peróxido de hidrógeno.

La empresa *Productos Farmacéuticos ORFI S.A.*, con domicilio en Barcelona, Regás 15, solicitó en 1947 una patente para introducir en España un procedimiento de preparación de los ácidos biliares de función cetónica; unos años más tarde, en 1958, se interesó en la terapéutica antianémica con complejos de hierro, desarrollando un procedimiento propio.

Durante el primer trimestre de 1948, la razón social *Instituto Científico Folch – Gimiso-Folch S.R.C.*, instalada en Barcelona, Guillermo Tell 57, solicitó una patente para un nuevo método de obtención de preparados vitamínicos a base de vitaminas A, D y C.

La firma *Productos Riera S.A.*, ubicada en 1949 en Moncada y Reixach (Barcelona), se interesó en la producción de productos anestésicos: introdujo, en 1949, un nuevo procedimiento de obtención de cloroformo, método que amplió presentando ciertas mejoras, de propia invención, para aumentar su rendimiento, en mayo de 1949. Posteriormente, en 1952, con domicilio en Plaza de Cataluña 9 (Barcelona), solicitó una patente para proteger un procedimiento de obtención de una proteína a partir del gluten del trigo.

De los *Laboratorios de Investigación Coloidal [LAINCO]*, hemos recogido cuatro demandas de patente, todas a nombre de su representante, el químico José Serrallach Juliá: en 1950 se solicitaron un par de ellas relativas a productos laxantes, un preparado a base de goma de semilla de algarrobo y otro de hemicelulosas manogalactanes; en 1951 presentó un procedimiento para la obtención de un compuesto vitamínico; posteriormente, en 1954, reivindica los derechos de explotación sobre un procedimiento de obtención de un desinfectante preparado en forma semisólida, presentado en una especie de lápiz fácilmente aplicable a las heridas.

La empresa *Sociedad Española de Especialidades Farmacoterapéuticas S.A.*, con domicilio social en la Avenida de San Antonio María Claret 173 (Barcelona), registró en 1950, un procedimiento para la preparación de unos derivados azufrados del anetol, de interés terapéutico. Su interés sobre las sulfamidas se evidencia en la propuesta de un nuevo procedimiento de obtención presentado en 1955; en sus trabajos sobre las sulfamidas del grupo toluen-sulfamídico, registrados en 1957; y en la obtención de sulfamidas del tipo de la sulfamido-metoxi-piridazina, método patentado en 1959. En enero de 1956, esta empresa registró un procedimiento para preparar sales del ácido penicilínico con actividad antibiótica; a comienzos de 1957 se interesó en un procedimiento para preparar compuestos orgánicos azufrados fenotiazínicos y, en 1959, registraron un procedimiento de obtención de una sulfazina, de invención propia.

Los representantes de la empresa *Industrial Farmacéutica de Levante*, ubicada en Mallorca 216 (Barcelona), solicitaron, en la primavera de 1951, la protección de una patente por un procedimiento para la obtención de un alcaloide obtenido de la semilla de *Ammi visnaga* (L.) Lam.; sobre él desarrollaron una variante, cuya solicitud de patente presentaron en el verano de 1957.

La firma *Laboratorios Morató S.L.*, ubicada en Barcelona, Padre Claret 51-53, solicitó, en abril de 1951, una patente de introducción por un procedimiento de obtención de ácido ciclohexil-sulfámico y de sus correspondientes sales para su utilización como edulcorantes.

De la *Unión Químico Farmacéutica S.A.E. (UQUIFA)*, cuyo laboratorio estaba ubicado en la Avenida del Marqués de Argentera 21 (Barcelona), hemos recogido cinco solicitudes de patente, presentadas entre marzo de 1952 y marzo de 1959: en la primavera de 1952 registró un procedimiento para la obtención de un antibiótico: la hidrazida del ácido 4-piridin-carboxílico, para el que solicitaron una patente de introducción; en noviembre de 1952 otro procedimiento para la preparación de penicilinas de liberación prolongada, también de introducción, pero con materias primas de procedencia nacional; en esta misma línea presenta, en noviembre de 1952, otro procedimiento para preparar derivados de penicilina dotados de gran poder difusor; en las mismas fechas presenta una patente de introducción para preparar analgésicos sintéticos análogos a la metadona. En 1959 registra un método para la preparación de biocatalizadores que aportan al organismo elementos minerales y oligoelementos en proporciones fisiológicas.

El interés de la empresa *Drogas, Vacunas y Sueros S.A. (DROVYSA)* se centró en la preparación de compuestos esteroídicos y hormonas derivadas del ciclo-pentano-perhidrofenantreno, trabajó en colaboración con industriales italianos: *Francesco Vismara S.P.A.* (Casatenovo Brianza), Alberto Ercoli (Milán) y Romeo Justoni (Milán). El domicilio social de la empresa catalana que figura en la documentación es, entre 1953 y 1956, Vía Layetana 9 (Barcelona) y, a partir de octubre de 1956, Escocia 45 (Barcelona). Entre el verano de 1953 y fines de 1956 presentaron, ante el Registro de la Propiedad Industrial, un total de catorce solicitudes de patente.

Del farmacéutico José Robert Mestre, director del *Laboratorio Farmacéutico Robert*, hemos recogido un total de ocho solicitudes de patente, registradas entre 1953 y 1959; sus intereses se centran en el desarrollo de sulfamidas y antibióticos, aunque también trabajó con otros grupos terapéuticos. En 1953 desarrolló un analgésico derivado de pirazolidonas; en 1954 obtuvo preparaciones farmacéuticas de teofilina para ser administradas por vía intramuscular; durante 1957 registró un procedimiento para la fabricación de sales puras del ácido pantoténico para uso inyectable al que, apenas un mes más tarde, añadió un certificado de adición. A lo largo de 1958 presentó tres solicitudes de patente relativas a la fabricación de sales cálcicas complejas de estreptomina y de dihidroestreptomina, obtención de una sal compleja de estreptomina y un procedimiento para la fabricación de sulfonamidas. En julio de 1959 presentó una patente de invención por un procedimiento para la fabricación de un nuevo derivado sulfamídico.

En 1954 los representantes del *Instituto Farmacológico Experimental S.A.*, ubicado Barcelona, Bruch 49, solicitaron una patente de introducción sobre un procedimiento para la obtención de azometinas, una antibiótico de la serie de nitrofuranos quimioterapicamente activos.

Entre octubre de 1954 y junio de 1957 el químico William Alcalay Madjar presentó tres solicitudes de patentes: un par de ellas sobre la obtención de derivados de

amonio cuaternario con propiedades terapéuticas y la tercera relativa a un antihipertensivo relacionado con los ésteres nítricos de hidroxí-alcoil-xantinas.

José María Calzada Badía, en representación del *Laboratorio Estdi* del que era director técnico, presentó en diciembre de 1954 una solicitud de patente sobre el procedimiento de fabricación de un analgésico, derivado de la 3,5-dioxo-pirazolidina; al que, en octubre de 1957, añadirá un certificado de adición. En septiembre de 1957 se había interesado en el proceso de obtención de un hipertensivo, derivado de un compuesto de amonio cuaternario; y, en el verano de 1958, presentó ante el registro una solicitud de un procedimiento para preparar sulfo-metoxi-piridacina.

José Antonio Bofill Auge y José María Espinós Taya, en representación del *Laboratorio Espinós y Bofill* [LEBSA] registraron un par de expedientes, ambos fechados en 1955, sobre un tipo de quimioterápicos antibacterianos: los nitrofuranos. Por estas mismas fechas, en 1955, los técnicos del *Laboratorio Funk*, sito en Mallorca 288 (Barcelona), presentaron dos solicitudes de patente: una sobre un procedimiento de fabricación de un agente biológico inmunizante y curativo: una 'bacterina'; la otra sobre la preparación de un medio vacunante.

En la primavera de 1955, los representantes de *Industrial Ibérica Químico-Farmacéutica S.A.*, con domicilio en Barcelona, Loreto 8, inscribieron un procedimiento para la preparación de un compuesto con propiedades antitiroideas: dimetil-ditiohidantoina, resultado de sus propias investigaciones.

Los representantes de *Difusora Terapéutica S.A.* solicitaron, en 1956, una solicitud de patente sobre un procedimiento de preparación de compuestos naturales de tipo orgánico, preparados a base de jalea real.

A nombre de *Brugarolas Industrial y Comercial S.A.* (BICSA) encontramos dos patentes, ambas de introducción: una solicitada en 1956 relativa a un analgésico del grupo de la fenilbutazona y la otra, registrada en 1957, sobre un antiespasmódico derivado de la escopolamina. A éstas han de añadirse otros dos patentes más, ambas relacionadas con el aceite de ricino, solicitadas en 1940, a nombre de la 'Sra. Viuda de M. Brugarolas', probablemente Elisa Canals, aunque no consta su nombre en el expediente, lo que da idea de la situación social de la mujer en 1940; junto a éste ha de anotarse la preparación de emulsiones edulcoradas de aceite de ricino presentada a favor de Emilio Brugarolas Canals.

En marzo de 1956 figura una solicitud de patente sobre un procedimiento de regeneración del plasma humano seco para quemaduras, úlceras tórpidas y áreas de piel usadas como dadoras en cirugía estética, fruto del trabajo de los técnicos de *Laboratorios Basileos S.A.*, ubicado en Barcelona. En estas mismas fechas, el industrial Edelmiro Borrás López, en nombre de la sociedad española *Basipa S.A.*, presentó un expediente solicitando la concesión de una patente de invención sobre un procedimiento para la estabilización de los extractos crudos penicilínicos en soluciones hidroalcohólicas.

En el verano de 1956, los representantes del *Laboratorio Biológico del Dr. López Brea S.A.*, sito en Leon XIII 7 (Barcelona), presentaron a registro un procedimiento para la preparación y síntesis de un analgésico derivado de pirazonas. La firma *Laboratorio*

Martín Cuatrecasas S.A., ubicada en Barcelona, Valencia 304, presentó en junio de 1956 un nuevo método de preparación de sulfamidas de su propia invención.

En febrero de 1957, el *Laboratorio Industrias Universo S.A.*, instalado en Conde de Asalto 140 (Barcelona), presenta un procedimiento para la obtención de una sulfamida derivada de la p-amino-benceno-sulfonamida. Durante el mes de octubre de 1957, los representantes de *Industrias Químicas Reunidas S.A.*, con domicilio social en Barcelona, Paseo de Gracia 56, solicitaron una patente para proteger un procedimiento para la obtención de bacterias de vitalidad prolongada y de preparados farmacéuticos a base de las mismas.

En 1957, dado el interés creciente que los antihistamínicos despertaban en el momento, los representantes del *Laboratorio Casa Segalá S.A.*, con domicilio social en Barcelona, Rambla de las Flores 98, presentan un procedimiento, fruto de su invención, para obtener una nueva droga antihistamínica: el maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano, a partir de productos asequibles en el mercado español.

Joaquín Adroer Iglesias presentó, en 1958, un par de solicitudes de patente ambas destinadas a obtener productos analgésicos. Y la empresa *Colirios Lloréns* presentó, este mismo año, cuatro patentes de procedimientos para preparar colirios combinados a base de corticoides y antibióticos.

A finales de octubre del año 1958, Conrado Folch Vidal, domiciliado en Barcelona, Avenida de José Antonio 512, en nombre del *Laboratorio Hosbon*, solicitó el registro de un procedimiento de obtención de sales de estreptomicina y dihidro-estreptomicina; un año más tarde, y dentro de esta misma línea de investigación, los técnicos del *Laboratorio Hosbon* presentaron a registro un procedimiento de obtención de antibióticos derivados de la estreptomicina.

Los técnicos del *Laboratorio Ausonia S.A.*, ubicado en Cardenal Vives y Tudó 61-63 (Barcelona), solicitaron, en marzo y junio de 1959, dos patentes sobre procedimientos relacionados con la obtención de diuréticos tiazídicos,

000

Los científicos catalanes con intereses en la investigación de productos terapéuticos también trabajaron en muy diversos campos, algunos dedicaron su atención a la obtención de alcaloides, extractos de plantas y otros productos de origen vegetal, tal es el caso de Mauricio Lapiné Laplante quien en 1942 pretendió introducir en España un procedimiento para la fabricación de esparteína y sus sales a partir de plantas de *Cytisus scoparius* L. El mismo año, Vicente Roca Soler presentó un procedimiento de obtención de extractos vegetales aromático-desinfectantes. En septiembre de 1945, Antonio Colomer Pujol solicitó la concesión de una patente de invención por un procedimiento para el tratamiento industrial de la algarroba a los fines de obtención de productos aplicables a usos terapéuticos, dietéticos e industriales. En 1947, Francisco Bofill Mora presentó un par de procedimientos para el aprovechamiento de las raíces y rizomas del regaliz (*Glycyrriza glabra* L.) En 1951, otro empresario, José María Zaragoza Fabregat, describió un procedimiento para la obtención de un producto febrífugo partiendo de la harina de las semillas de la leguminosa del género *Lupinus luteus* L. A comienzos de 1953, fue el empresario Luis Blanco Melcior, quien desarrolló un procedimiento para la preparación y conservación

de plantas aromáticas. En octubre de 1955, Ramón Pujol Llusá presentó ante el Registro una memoria en la que describía un procedimiento propio de obtención de una sal de teofilina halogenada.

Sobre analgésicos hicieron llegar sus patentes a registro cuatro investigadores: en julio de 1939 José Preckler Torres expone, en un par de memorias con un estilo muy ‘patriótico’, un verdadero alegato autárquico, la descripción de sendos procedimientos para la obtención del ácido acetil salicílico, desarrollados en el extranjero, pero no puestos en ejecución en España. Finalizando el año 1947, Julio Gómez D’Calderón y Fernando de Pedro Julve, presentan un procedimiento para la aplicación del para-toluensulfocloruro, residuo de la fabricación de la sacarina, para la obtención de para-acetil-fenetidina y de fenacetina. Otros dos investigadores, Manuel Portabella Buxéns y Eliseo Vergés Massot, patentaron sus trabajos sobre pirazolonas, el primero describió, en 1955, un procedimiento para la obtención de un compuesto de propiedades antitérmicas y analgésicas; el segundo presentó, en diciembre de 1955, un procedimiento para la obtención sintética de derivados heterocíclicos del grupo de la pirazolidina.

En el verano de 1947, José María Ferrándiz Vila solicitó una patente de invención por un procedimiento de obtención de un compuesto de utilidad como anestésico local. En octubre de 1951, Antonio Sorní Marrugat presentó solicitud de patente de invención sobre un procedimiento para la obtención de éter para anestesia exento de peróxidos.

En lo concerniente a las terapéuticas antimicrobianas mostraron su interés un amplio grupo de industriales; ya en 1942, Manuel Mayol Villanueva presentó ante el registro una solicitud para patentar un perfeccionamiento sobre el método tradicional de Paul Gelmo para la preparación de sulfazinas; en 1958 este mismo autor presentó un certificado de adición sobre la patente anterior. En el verano de 1950, Feliciano Palacios Moreno solicitó una patente de invención para proteger un procedimiento para la obtención de los complejos de hiposulfitos sulfamido metálicos. Sobre sulfamidas también mostraron interés Juan Martí Camps y José Alberti Gubern, quienes presentando un par de solicitudes: la primera en 1951, para introducir en España un método de obtención de sulfamidas insolubles y la segunda en 1954, sobre un invento propio para obtener polioxi-metilen-sulfonamida. También en 1954, un industrial alemán residente en Barcelona, Carlos E.A. Muller, solicitó patente para introducir en España un procedimiento para la obtención de derivados del ácido sulfónico. Considerando el interés de las propiedades terapéuticas antibacterianas del formil-sulfatiazol, los hermanos Bernardo y Antonio Monasterio Sánchez, no dudaron en solicitar, en 1955, la introducción de un método de obtención de un compuesto de condensación partiendo de tres moléculas de sulfatiazol y tres de formaldehído.

Un grupo de empresarios, José Romeu Guardiola, Isidro Alsina Argemí, Pedro Torrella Oliva y Carlos Más Gibert, presentaron un expediente, en mayo de 1947, para registrar un procedimiento de preparación de tabletas de goma de mascar con penicilina incorporada, ya desarrollado y puesto en práctica por los laboratorios americanos *E. R. Squibb & Sons*. En el verano de 1950, Ramón Puig Vergés presentó una solicitud de patente de invención sobre un método para la obtención de un antibiótico en el que emplea, como materia prima, plantas de las familias Cupulíferas, Yuglandáceas y Ericáceas. En noviembre de 1951, el ingeniero industrial Andrés Serra Aguiló solicitó una patente para un procedimiento para la obtención de ácido ortofosfórico

químicamente puro. A finales del año 1954 será Juan Monserrat Queralt quien solicitará una patente para un procedimiento de preparación de antibióticos de síntesis química y aplicación general en fitopatología. Con objeto de obtener nuevas sales complejas de estreptomicina y dihidro-estreptomicina, Juan Durán Martí presentó, en enero de 1958, una patente de introducción; en 1958 hizo lo propio Joaquín María Franquesa Feliú, en esta ocasión para proteger un procedimiento para la obtención, por síntesis, del cloranfenicol. En marzo de 1959 Luis Coderch Claramunt presentó un expediente para proteger, mediante patente, un procedimiento de obtención de derivados nitrados del furano, basado en sus propiedades bacteriostáticas.

Relacionada con las sulfamidas se desarrolló un producto de gran interés industrial: la sacarina. Ya en abril de 1947, Miguel Guila Perelló presentó una solicitud de patente de invención por un procedimiento para la obtención industrial de sacarina; en octubre de ese mismo año, Coloma Giralte Domenech patentó un procedimiento para la fabricación de la orto-toluol-sulfamida pura; y en diciembre de 1947 Julio Gómez D'Calderón y Fernando de Pedro Julve hicieron lo propio con un nuevo procedimiento de obtención de orto-sulfimida-benzoica. Corriendo el enero de 1948, Rogelio Boix Güell presentó a registro un camino alternativo para la obtención de sacarina. Y a principios de 1950 Vicente Conesa Andreu describió un procedimiento de obtención de una sustancia edulcorante de aplicación a usos terapéuticos: la sal amónica de la sulfimida-orto-benzoica.

En el ámbito de los productos antisépticos y desinfectantes desarrollaron su actividad Francisca Pi Figueras y Agustín Roqué Omedes quienes, en 1941, presentaron demanda de patente para proteger un procedimiento para la preparación del yodo en barras o pastillas. En el verano de 1948, Ubaldo Cuffi Roura, argentino domiciliado en Barcelona, solicitó la protección de una patente para un procedimiento para obtener una solución de yodo naciente. Durante el invierno de 1944, el barcelonés Antonio Colomer Pujol, presentó una memoria sobre un procedimiento para la obtención industrial de un antiséptico, cicatrizante, resolutivo y hemostático a base de perborato de aluminio. En 1945, un ingeniero industrial, de nacionalidad polaca y con residencia en Barcelona, Kazimierz Danilowicz, solicitó la protección de una patente sobre un procedimiento químico industrial que permitía obtener peróxido de hidrógeno a elevado grado de concentración. En el año 1947, el médico cirujano Manuel Martín Valls y el perfumista Jaime Mora Sayol desarrollaron un par de procedimientos para fabricar sendos productos antiséptico y antiparasitario en forma de jabón medicinal. Durante la primavera de 1952, un grupo de empresarios, Diego Ferrer de la Riva, Jaime Casals Floreta y Luis Borrás Lafuente, presentaron solicitud de patente por un procedimiento para la obtención de compuestos bacteriostáticos y bactericidas derivados del fenilmercurio. En 1955 Luis Postils Llimós patentó un procedimiento para la obtención de un líquido antiséptico obtenido a partir de resinas sintéticas.

A fines de 1943, José María Puig Marqués e Ignacio María Casals y Maristany, documentaron un procedimiento de fabricación sintética de adrenalina levógiara, para el que solicitan patente de introducción; del mismo modo, en mayo de 1957, Ramón Rius Garriga describió un procedimiento para la preparación de tiroproteína sintética con el fin de obtener una patente de introducción.

En el ámbito de los medicamentos relacionados con las patologías del aparato digestivo, se incluye la patente solicitada, en 1940, José Ylla Conte, sobre un

procedimiento para la fabricación de bicarbonato sódico. En marzo de 1943, Pascual Ribera Herrando presentará solicitud de patente para proteger un procedimiento propio para la obtención del aceite de ricino sólido; con la intención de disimular el desagradable sabor de laxantes y purgantes, Pedro Navarro Rodeja presentó, en 1946, un procedimiento para la preparación de purgantes y laxantes; con la misma intención, en marzo de 1949, Alberto Bosch Orpinell desarrolló un procedimiento de preparación de un purgante vehiculando el medicamento a través de frutas de pequeño tamaño como las cerezas. En 1957 Ramón María Ríos Garriga solicita patente para proteger un método de preparación de espasmolíticos.

Para el tratamiento de las anemias ferropénicas, María Matarrodona Antúnez registró un procedimiento para la obtención de sacarato de hierro, entrada la primavera del año 1950.

Antonio Bulbena Sanz, Antonio Sanz de Bremond Mira y Casimiro de Dalmau Casals, reivindicaron los derechos de explotación sobre un procedimiento desarrollado en el extranjero para la obtención de niacina (vitamina B3).

En lo concerniente a los medicamentos antihipertensivos, hemos recogido una solicitud de patente de introducción, presentada en 1955, a favor de Alejandro Hernández Solsona, sobre un procedimiento para la preparación de derivados de hidracina.

Sobre medicamentos relacionados con la hemostasia y la anticoagulación, en la primavera de 1952, José Clúas Valls presentó una solicitud de patente de introducción para un proceso de obtención de productos anticoagulantes del tipo de las hidroxicumarinas; y en el año 1955, Pilar Garriga Mas, patentó la introducción de un método para la obtención de preparados decolorados de heparina.

En cuanto a sustitutivos plasmáticos, también en 1955, esta misma solicitante, Pilar Garriga Mas, mostró su interés en los derivados del adrenocromo, presentando un procedimiento para la preparación de un líquido substitutivo del plasma sanguíneo. Durante los años cincuenta, Ramón María Ríos Garriga, presentó cuatro solicitudes de patente sobre procedimientos relacionados con la obtención de hemostáticos derivados del adrenocromo, tres en 1955 y la cuarta en 1958.

En relación con la bioterapia y la producción de sueros y vacunas, durante el primer trimestre de 1943, Esteban Marsal Novoa presentó una solicitud de patente para proteger un procedimiento propio de preparación de sueros de animales para su aplicación terapéutica. Con el objeto de implantar en España un procedimiento para la preparación de sueros, virus, lisados y similares en forma pulverulenta, el empresario Alberto Llach Puig presentó, en el mes de julio de 1944, una solicitud de patente de introducción sobre un procedimiento parecido al del *Laboratorio Grifols*, también desarrollado en los Estados Unidos. Durante ese mismo verano de 1944, José María Massons Esplugas solicitará una patente por un procedimiento para la preparación de plasmas o sueros animales al objeto de hacerlos inocuos y apropiados para substituir el plasma humano en las transfusiones; el mismo procedimiento, pero esta vez orientado a sus aplicaciones en veterinaria, fue solicitado en agosto de 1945 por Leocadia Rabassa Raab. En el primer trimestre de 1951, Francisco de P. Agustí Corantí describió un procedimiento para la fabricación de productos biológicos de tipo antígenos y vacunas integrales; en marzo de 1957, este mismo autor solicitó la protección de una patente

sobre un procedimiento para la obtención de supuestos productos químico-biológicos oncostáticos. Posiblemente debido a los estragos que la peste aviar producía en las granjas avícolas, los hermanos Pi Peracaula, Joaquín y Juan, dedicaron su tiempo a desarrollar un procedimiento de obtención de un producto aplicado a combatir esta enfermedad veterinaria.

El químico Ramón Bosch Castell reivindicó, en 1956, los derechos de explotación sobre un procedimiento de obtención de amino-alkil-fenotiazinas, compuestos de poder antihistamínico. En el campo de la oftalmología, Mercedes Barraquer Moner presentó a registro, en mayo de 1959, un procedimiento y dispositivo de administración directa de medicamentos oftálmicos, bajo la forma farmacéutica de papeles impregnados, ya conocido fuera de nuestras fronteras pero aún no puesto en práctica en España.

Solicitantes catalanes	Número de patentes
Agustí Coranti, Francisco de P.	2
Barraquer Moner, Mercedes	1
Bassas Grau, Enrique	4
Blanco Melcior, Luis	1
Bofill Mora, Francisco	2
Boix Güell, Rogelio	1
Bosch Orpinel, Alberto	1
Bulbena Sanz, Antonio; Sanz de Bremond y Mira, Antonio; Dalmau Casals, Casimiro de	1
Clúa Valls, José	1
Coderch Claramunt, Luis	1
Colomer Pujol, Antonio	2
Conesa Andreu, Vicente	1
Cuffi Roura, Ubaldo	2
Danillowicz, Kazimierz	1
Durán Martí, Juan	1
Ferrándiz Vila, José María	1
Ferrer de la Riva, Diego; Casals Floreta, Jaime; Borrás Lafuente, Luis	1
Franquesa Feliú, Joaquín María	1
Garriga Mas, Pilar	2
Guila Perelló, Miguel	1
Giralt Domenech, Coloma	1
Gómez D'Calderón, Julio; Pedro Julve, Fernando de	2
Hernández Solsona, Alejandro	1
Lapiné Laplante, Mauricio	1
Llach Puig, Alberto	1
Marsal Novoa, Esteban	1
Martí Camps, Juan	1
Martí Camps, Juan; Alberti Gubern, José	1
Martín Valls, Manuel; Mora Sayol, Jaime	2
Massons Esplugas, José María	2

Matabosch Castells, Ramón	1
Matarrodona Antunez, María	1
Mayol Villanueva, Manuel	2
Monasterio Sánchez, Bernardo; Monasterio Sánchez, Antonio	1
Monserrat Queral, Juan	1
Muller, Carlos E. A.	1
Navarro Rodeja, Pedro	1
Palacios Moreno, Feliciano	1
Preckler Torres, José	2
Pi Figueras, Francisca; Roqué Omedes, Agustín	1
Pi Peracaula, Joaquín; Pi Peracaula, José	1
Portabella Buxens, Manuel	1
Postils Llimós, Luis	1
Puig Marqués, José María; Casals y Maristany, Ignacio María	1
Puig Vergés, Ramón	2
Pujol Llusá, Ramón	1
Rabassa Raab, Leocadia	1
Ribera Herrando, Pascual	1
Ríos Garriga, Ramón María	6
Rocosa Soler, Vicente	1
Romeu Guardiola, José; Alsina Argemí, Isidro; Torrella Oliva, Pedro; Mas Ginert, Carlos	1
Serra Aguiló, Andrés	1
Sorní Marrugat, Antonio	1
Vergés Massot, Eliseo	1
Ylla Comte, José	1
Zaragoza Fabregat, José María	1

Un total de 27 laboratorios farmacéuticos con sede en Madrid reivindicaron sus derechos de explotación sobre 87 patentes, los mostramos en la siguiente tabla:

Laboratorio	Número de patentes
Abelló [Juan Abelló Pascual]	12
Alter S.A.	5
Antibióticos S.A.	7
Antonio J. Cruz & Cia S.A.	1
Boizot S.A.	1
Bustinsa	2
Clorofilas Españolas S.A. [CLORESA]	2
Distribuidora Española de Productos S.A. [DEPSA] [José Ruiz Merino]	2
EFEYN S.A.	2

FAINSA	1
Gayoso [HISMAR, S.L.]	5
Hijos de Carlos Ulzurrum	2
Instituto Balaguer	1
Instituto de Biología y Sueroterapia S.A. [IBYS]	11
Instituto de Farmacología Española S.L. [IFE]	7
Instituto de Higiene Pecuniaria S.A. [INHIPE]	1
Instituto Farmacológico Latino S.L.	1
Instituto Llorente [Jacinto Megías Fernández]	6
Instituto Veterinario Nacional S.A.	1
Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada [LEFA] [Manuel González Jáuregui]	6
Laboratorios Reunidos S.A.	2
LANDERLAN, S.A.	1
Mikra	1
Patronato Juan de la Cierva de Investigación (CSIC)	1
Sociedad Española de Industrias Químicas y Farmacéuticas S.A.	1
Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A. [ROCADOR S.A.]	4
Vigoncal	1

Las dos primeras patentes sobre sulfamidas recogidas por nosotros se deben a los representantes del *Laboratorio Hijos de Carlos Ulzurrum* quienes, en enero de 1940, solicitaron sendas patentes de introducción: una sobre un procedimiento para elevar la solubilidad y suprimir la acción tóxica de los compuestos de sulfanilamida y otra sobre un procedimiento para obtener un sulfo-nitrogenado.

En diciembre de 1940, la empresa *Sociedad Española de Industrias Químicas y Farmacéuticas S.A.*, ubicada en Madrid, Alcalá 23-25, solicitó la protección de una patente de invención para un procedimiento de preparación de una vacuna antivariólica en forma de polvo desecado. Pocos meses después, en abril de 1941, el veterinario Adolfo Roncal y Soria, vinculado al *Instituto Balaguer de vacunación*, situado en Preciados 25 (Madrid), presentó una solicitud de patente sobre un procedimiento de obtención de una neuro-vacuna ovina contra la viruela del ganado lanar.

Juan Abelló Pascual, en representación de la *Fábrica de Productos Químicos y farmacéuticos Abelló*, ubicada en el barrio de Prosperidad de Madrid (Vinaroz 5), presentó una docena de solicitudes de patente, interesándose en diferentes campos terapéuticos: en 1942 en la obtención de silicatos de aluminio con actividad terapéutica para el tratamiento de la hiperacidez gástrica; en 1945 sobre los procedimientos de obtención de productos arsenicales y de un principio activo, de origen opoterápico, para el tratamiento del reumatismo y de las infecciones crónicas en general. En 1946 mostró interés por los procesos industriales relacionados tanto con la obtención del agua oxigenada como de sulfamidas; y en 1947 patentó un método para obtener alcaloides de la adormidera. Nuevamente volvería a ocuparse de los alcaloides en un par de patentes solicitadas en 1955 y 1957; en 1955 mostró interés sobre los diuréticos mercuriales; de 1957 data su primera patente sobre la producción de vitamina B-12, y

de 1958 un procedimiento para obtener un nuevo antibiótico: aurio-tiosulfato sódico de alta estabilidad.

Mariano Mingo Fernández, en representación del *Laboratorio Mikra*, ubicado en Madrid, San Bernardo 120, registró a finales de 1943 una patente de introducción sobre un procedimiento industrial para obtener un derivado del aceite de ricino.

Los intereses del *Instituto Llorente*, durante los años revisados en este estudio, se centraron, inicialmente, en la búsqueda de derivados sulfamídicos más eficaces, menos tóxicos y con menos efectos secundarios, así como en el aprovechamiento de los productos derivados de la fabricación de derivados sulfamídicos; entre abril y junio de 1942, su propietario, Jacinto Megías, presentó cuatro solicitudes de patentes en este sentido. A partir de 1950 sus trabajos se centran en el estudio de otros antibióticos, como el cloranfenicol, un par de solicitudes de patentes, realizadas en agosto de 1950 y junio de 1952, tienen este objeto.

El *Instituto Farmacológico Latino S.L.*, estuvo ubicado en Madrid, Serrano 25; en 1943 sus propietarios solicitaron una patente de invención sobre un procedimiento para obtener sulfamidas. A nombre de la empresa *Antonio J. Cruz y Compañía S.A.*, con domicilio social Barquillo 8 (Madrid), se solicitó en 1945 una patente para proteger un procedimiento de obtención de vitaminas A y D a partir de los aceites u otras grasas que las contengan.

La empresa *Laboratorios Reunidos S.A.* presentó dos solicitudes de patente de invención: una en 1945, sobre un método para la obtención de un suero polivalente capaz de inmunizar al ganado porcino; posteriormente, en diciembre de 1949, patentará una mezcla sintética para la obtención de antibióticos por cultivo de mohos.

El *Laboratorio Alter S.A.*, ubicado en Mateo Inurria 7 (Madrid), fue fundado por Juan José Alonso Grijalba (1894-1962) tras finalizar la guerra civil, constituyó una empresa familiar, fundamentada en la doctrina social católica⁸⁴⁴; tanto su equipo directivo como su equipo técnico, liderado por el fundador, estuvo formado por los miembros de su familia, hermanos, hijos y sobrinos. En 1946, su sobrina y, en aquel momento, directora técnica de *Alter*, Ángela Crisanta Alonso Tejada, presentó solicitud de patente para proteger un procedimiento de obtención de un extracto hidrolizado enzimático de caseína; ese mismo año, su marido, Manuel de Armijo Valenzuela, se interesó por un procedimiento para la obtención de los constituyentes del complejo B, a partir de distintos tipos de levaduras; en 1957 sería Miguel Ángel Alonso Samaniego quien presentara un procedimiento de obtención de un complejo de estreptomicina y dihidroestreptomicina con ácidos de acción vitamínica. En 1958 sería el propio *Laboratorios Alter* quien mostrará su interés en el desarrollo de las hormonas esteroídicas y, en 1959, presentará una solicitud relacionada con los diuréticos tiazídicos.

Entrado el año 1946, José Ruiz Merino, en representación de la empresa *Distribuidora Española de Productos S.A.* (DEPSA), presentó un expediente sobre un procedimiento de obtención de una vacuna antitifo-paratífica; un año más tarde

⁸⁴⁴ RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl; GONZÁLEZ BUENO, Antonio. “La doctrina social católica en el proceso industrializador de la España franquista: el caso del grupo farmacéutico Alter”. *Dynamis*, 35(2): 433-457. Granada, 2015.

requirió la protección de una patente sobre un procedimiento para la obtención de una vacuna anti-pertussis.

Florencio Bustinza Lachiondo registró, en abril de 1948, un par de procedimientos sobre la preparación de un par de productos con propiedades antibacterianas y desodorizantes.

El *Instituto de Biología y Sueroterapia* [IBYS] presentó a registro, entre junio de 1948 y junio de 1959, once solicitudes de patente: en 1948 para proteger un procedimiento de preparación de medicamentos inyectables exentos de pirógenos; en 1950 solicitó la introducción de un método de liofilización de productos biológicos y se interesó por un procedimiento de síntesis de anfetaminas; en 1952 un procedimiento para esterilizar disoluciones de penicilina; en 1953 un método para reforzar las defensas contra la acción nociva de la medicación antibiótica; en 1955 un procedimiento de obtención de sustancias antituberculosas; en 1957 un procedimiento de preparación de soluciones medicamentosas para ser transfundidas y, entre los años 1954 y 1959, cuatro solicitudes sobre compuestos anticoagulantes, cumarina y derivados de la hidroxycumarina.

En 1949 los investigadores del *Laboratorio* EFEYN S.A., cuyo domicilio social estaba en Bravo Murillo 81 (Madrid) se interesaron en la obtención de penicilinas de acción sostenida, ese año presentaron dos procedimientos para la preparación de vehículos oleosos y suspensiones de penicilina de liberación prolongada. A nombre de FAINSA, entidad relacionada con el *Laboratorio* EFEYN, al figurar ambas domiciliada en la misma dirección (Bravo Murillo 81, Madrid), se registro, en 1952, el método de preparación de un medio hematógeno obtenido a partir de materias primas animales y vegetales ricas en proteínas.

El *Laboratorio Vigoncal*, domiciliado en Ferrer del Río 34 (Madrid), presentó, en mayo de 1949, una solicitud de patente sobre un procedimiento químico industrializable para obtener una suspensión acuosa de penicilina insoluble.

Manuel González Jáuregui (1901-1992), fundador y director de los *Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada* [LEFA], presentó, entre julio de 1949 y noviembre de 1953, un total de seis patentes, tres de ellas sobre procedimientos protegidos previamente en Alemania: obtención de diamino-sulfonas, en 1949; preparación de hidrazidas, y en 1952 sobre la obtención de ácidos sulfamídicos; una cuarta, sobre un procedimiento de origen americano, sobre diuréticos mercuriales, fue inscrita en noviembre de 1953. Además de estas patentes de introducción, protegió dos métodos propios: en febrero de 1949, un método para la obtención de un psiconeurofármaco (oxazolidinodiona-2,4); al año siguiente, un procedimiento para obtener derivados sulfamídicos sustituidos.

En 1950, vinculada a la *Compañía Española de Penicilinas y Antibióticos* [CEPA] y financiada por el Banco Urquijo, se funda el *Instituto de Farmacología Española* [IFE], *Fundación Marqués de Urquijo* S.L.; surge como un centro de investigación donde se concentró la iniciativa privada industrial con la universidad para el desarrollo de la investigación farmacológica y biomédica; estuvo dirigido por el médico neurofisiólogo Antonio Gallego (1915-1992). Este organismo, interesado en la producción de penicilina y antibióticos, presentó entre junio de 1953 y mayo de 1956, siete solicitudes de patente: en 1953 introdujo en España un método para obtener sales estables de

penicilina; en 1954, solicitó una patente de invención sobre un procedimiento de producción de antibióticos por microorganismos desarrollados en un nuevo medio de cultivo; en 1955 solicitaron tres patentes: una de introducción de un procedimiento de obtención de penicilina-G-quinina y dos de invención: una sobre la obtención de una nueva sal de penicilina y otra sobre sales poco solubles de penicilina-V-quinina; en 1956 reivindicó la protección de otros dos métodos propios: un procedimiento para la obtención de antibióticos y un método para obtener sales de antibióticos.

El consorcio químico-farmacéutico *Antibióticos S.A.* presentó, entre 1952 y 1959, un total de siete solicitudes de patente de invención: tres de ellas, en 1952, sobre otras tantas variantes para la obtención de amino-ésteres de penicilina; dos más, en 1955, relativas a nuevos procedimientos para obtener derivados de penicilinas insolubles o poco solubles en agua y nuevas penicilinas por fermentación. De 1954 data su patente para la obtención directa de tetraciclina por fermentación y, de 1959, un nuevo procedimiento para la obtención de pantotenatos de estreptomina y de dihidro-estreptomina utilizando columnas de resina cambiadora de cationes de tipo carboxílico.

El *Patronato Juan de la Cierva*, integrado dentro del *Consejo Superior de Investigaciones Científicas* (CSIC), solicitó, en 1953, una patente de invención para proteger un procedimiento destinado a obtener un concentrado de vitamina E procedente del aceite de germen de arroz.

El *Instituto de Higiene Pecuniaria S.A.* [INHIPE], situado en Francisco Silvela 7-9 (Madrid), presentó, en 1954, una solicitud de una patente para un procedimiento según el cual obtenían un antibiótico en tejidos glandulares vivos, según la teoría de que “el antibiótico se obtiene en el mismo organismo vivo al que se inocularon los gérmenes apatógenos adecuados, actuando como un verdadero laboratorio productor del antibiótico sin gasto alguno”.

En 1954 la *Sociedad Químico Farmacéutica de los Establecimientos Rocafort Doria S.A.* [ROCADOR, S.A.], con domicilio social en el tercer piso de la calle Sagasta 13 (Madrid), solicitó una patente de invención para un método de vacunación, especialmente orientado al campo veterinario; posteriormente, en 1958, la misma empresa presentó otras tres solicitudes de patente: la primera de introducción y las dos siguientes de invención, sobre otros tantos procedimientos de preparación de complejos de óxido de hierro-dextrano para el tratamiento de determinadas anemias de tipo ferropénico.

Los propietarios del *Laboratorios Bozot S.A.*, sito en Luis Cabrera 47 (Madrid), mostraron interés sobre la terapéutica antibiótica y presentaron, en 1955, una solicitud de patente para proteger un procedimiento de obtención de un producto con actividad antituberculosa, derivado del para-amino-salicílico.

En el *Instituto Veterinario Nacional S.A.*, situado en Alcántara 71 (Madrid), se desarrolló un procedimiento para la elaboración de una vacuna contra la peste porcina para el que se solicitó, en 1955, la protección de una patente.

La empresa *Clorofilas Españolas S.A.* (CLORESA), establecida en Madrid, Montalbán 14, presentó, en abril de 1958, dos solicitudes de patente con el fin de

introducir en España sendos procedimientos para obtener derivados del furano. Ambos con efecto antibiótico.

El *Laboratorio Gayoso*, perteneciente a la sociedad HISMAR, S.L., tuvo su sede administrativa en Arenal 2 (Madrid), la oficina de farmacia donde se inició su aventura industrial como anejo; los representantes de este laboratorio presentaron, en 1958, solicitud de tres patentes: una sobre derivados de la estreptomina, otra para obtener un carnitinato de carnitilo y la tercera sobre un método propio para obtener p-hidroxifenil-salicil-amida. La misma empresa se interesará por los diuréticos tiazídicos, presentando, en 1959, otras dos solicitudes de patente para la obtención de clorotiazida e hidrocortisida respectivamente. Las cinco patentes se solicitan sobre los resultados de investigación de la propia empresa.

Los responsables del *Laboratorio LANDERLAN S.A.*, ubicado en el barrio de Tetuan, Teruel 22, solicitaron en 1958 una patente para introducir en España un procedimiento para preparar sales de hierro y citratos cálcicos ferrosos para el tratamiento de determinadas anemias secundarias.

000

Además de los investigadores y/o propulsores de patentes vinculados con laboratorios farmacéuticos establecidos en Madrid, a los que nos hemos referido líneas arriba; otros investigadores, que señalan Madrid como sede de su domicilio, también presentaron, de modo individual, un buen número de patentes.

Sobre antibióticos son múltiples los procedimientos presentados, como el descrito, en diciembre de 1948, por el médico Félix Alonso-Misol y Martínez para la obtención de un antibiótico de propiedades universales obtenido a partir de tiazoles, al que añadió, en julio de 1949, ciertas mejoras. Sobre penicilina trabajó José Ramón Álvarez-González Fernández, patentando, en marzo de 1947, un método para estabilizarla. Son muy curiosos los procedimientos presentados por Fidel González-Bárcena y Fonsdeviela sobre antibióticos: en 1949 patentó un procedimiento para producir un antibiótico selectivo frente al *Haemophilus pertussis*, agente causal de la tosferina; un año más tarde presentó algunas mejoras sobre este método; en 1955 describió un procedimiento para la producción de un antibiótico de acción específica sobre *Mycobacterium tuberculosis*; en otro orden de trabajo, este mismo investigador presentó, en 1948, un procedimiento para aislar un principio hematopoyético almacenado en el hígado, útil -según él- en el tratamiento de ciertas anemias como la anemia perniciosa; previamente, en 1946, otro autor, Víctor Martínez Alonso, había registrado un procedimiento para la obtención de un extracto de hígado activo frente a tipos resistentes de ciertas clases de anemias. Entre los años 1949 y 1950, Fernando Goddin Rouleau y Rafael Ibáñez González, presentaron conjuntamente un par de solicitudes de patente relacionadas con la elaboración de complejos antibiótico-antitoxina.

Sobre antisépticos y desinfectantes trabajó Emir Luis D'Asteck Callery quien, ya en junio de 1939, entregó una memoria con la descripción de un procedimiento para la obtención de un producto industrial a base de hexametenotetramina; en 1941 Carlos Velasco Corral presentó un procedimiento para la obtención de urotropina; de 1944 data la patentes de Eduardo del Arco Álvarez y María Jesús Martín Mendiluce, sobre un procedimiento de fabricación de una sal de plata con propiedades antisépticas y

bactericidas. En 1945 Luis Diego Donati se interesó en la preparación de comprimidos a base de agua oxigena. De 1956 data la patente de José Ramón Álvarez-González Fernández sobre un procedimiento para la obtención de etanol absoluto.

En el campo de las vitaminas desarrollaron su trabajo el químico Emir Luis D'Asteck Callery, quien presentó tres solicitudes de patentes: en 1940 sobre un procedimiento para la obtención de la sal fosfoamónica de la vitamina C y, en 1941, otros dos sobre un método para la obtención de ácido ascórbico natural a partir de las bayas, hojas y tallos de la rosa silvestre y otro procedimiento sobre la estabilización de soluciones vitamínicas por acción de compuestos antioxidantes. En abril de 1946, Silvio Scherz Fell patentó un procedimiento para aislar y preparar vitamina B concentrada a partir de la levadura y el salvado. En 1948 Guillermo Gefaell Gorostegui propuso un procedimiento para la preparación de extractos y soluciones a base de vitamina H. En diciembre de 1942 Cristobal S. Martín Pérez registró un procedimiento de extracción de vitamina A de hígados de peces y, en 1959, hizo lo propio Rodrigo Garci-Alejo del Valle, sobre un nuevo procedimiento para conseguir un complejo de cianocobalamina y sales orgánicas de calcio.

En torno a la extracción de alcaloides y otros productos terapéuticos de origen vegetal versa la patente presentada, en febrero de 1945, por el italiano Oswaldo Gibelli Pastine, residente en Madrid, Gurtubay 3, relativa a un procedimiento de obtención de un producto orgánico para combatir la infección palúdica, obtenido de las hojas de laurel. Este mismo 1945, Emir Luis D'Asteck Callery propuso un procedimiento para la extracción y el aprovechamiento de la cafeína del café. En 1948, el industrial Guillermo Gefaell Gorostegui presentó una solicitud de patente sobre un procedimiento para la obtención de sustancias inhibitoras vegetales capaces de retardar o impedir el crecimiento y desarrollo de bacterias y hongos. En la primavera de 1951, Fermín Vázquez López solicitó una patente sobre un procedimiento para el aprovechamiento de subproductos vegetales en la fabricación de extracto de regaliz. En el mes de octubre de 1952, Anselma Sanz Calonge solicitó el registro de un sistema de obtención de la papaverina a partir de la vainillina. En agosto de 1958, Juan José de Paul y González-Nandín presentó la solicitud de tres patentes sobre otros tantos procedimientos distintos, aunque metodológicamente similares: la obtención del compuesto químico denominado alfa-pineno, otro nombrado como para-cimeno y un procedimiento para la obtención del compuesto químico denominado eucaliptol.

A caballo entre la industria farmacéutica y la alimenticia, el empresario Antonio Corral Gil propone, en el verano de 1947, un procedimiento para la fabricación de un jarabe laxante y alimenticio utilizando, como materia prima, higos frescos o secos. Durante el verano de 1953, Alonso González Rojas presentó un procedimiento para obtener preparados biológicos específicos, formados por proteínas y aminoácidos, para aplicaciones terapéuticas o nutritivas. En octubre de 1953, cuando apenas hacía un año que habían desaparecido del panorama español las cartillas de racionamiento y aún persistían en la población las deficiencias nutritivas, Luis Juan Elías registró el método de producir un preparado inyectable obtenido a base de azúcares.

La producción de vacunas atrajo el interés de Antonio López Suárez, quien en 1951 solicitó tres patentes sobre otros tantos procedimientos de preparación de vacunas o sueros: una vacuna contra la agalaxia de ovejas y cabras, otra vacuna contra la peste aviar y la obtención de un suero contra la peste aviar.

Manuel Iglesias Vega y Miguel Palacios Goyenechea solicitaron, en 1952, una patente sobre un procedimiento destinado a obtener un producto preventivo contra el mareo. En octubre de 1953 Teodosio de la Torre Bermejo y Patricio Ruiz Ballesteros registran una solicitud de patente sobre el procedimiento de obtención de un producto tópico para el tratamiento de toda clase de tumoraciones, compuesto a base de arsénico blanco, ‘sangris draconis’ y ‘carbo vegetavilis’. Pablo Virumbrales Gabaldón presentó en 1958, una solicitud de patente para proteger un procedimiento con el que obtener un analgésico derivado de la pirazolidina.

Solicitantes madrileños	Número de patentes
Alonso Misol y Martínez, Félix	2
Álvarez-González Fernández, José Ramón	1
Carlavilla del Barrio, Julián; Benoís, Miguel	1
Corral Gil, Antonio	1
D'Asteck Callery, Emir Luis	5
Dávila Nuñez, Julio Pedro	1
Diego Donati, Luis	1
González Rojas, Alonso	1
González Bárcena y Fonsdeviela, Fidel	4
Garci-Alejo del Valle, Rodrigo	1
Gibelli Pastine, Oswaldo	1
Goddin Rouleau, Fernando; Ibañez González, Rafael	2
Gefaell Gorostegui, Guillermo	2
Iglesias Vega, Manuel; Palacios Goyenechea, Manuel	1
Juan Elías, Luis	1
López Suárez, Antonio	3
Martín Pérez, Cristóbal S.	1
Martínez Alonso, Víctor	1
Paúl y González-Nandín, Juan José de	3
Scherz Fell, Silvio	1
Ruiz Ballesteros, Patricio; Torre Bermejo, Teodosio	1
Sanz Calonge, Anselma	1
Martín Mendiluce, M ^a Jesús; Arco Álvarez, Eduardo del	1
Vázquez López, Fermín	1
Virumbrales Gabaldón, Pablo	1
Velasco Corral, Carlos	1

Cuatro son los laboratorios asentados en territorio del País Vasco que presentaron patentes sobre métodos de fabricación de medicamentos en el período que nos ocupa: *Destilerías Aromáticas S.A.*, *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.* [FAES], *Guillermo Pash y Hermanos* y *Productos Intermedios S.L.E.*

En 1941, el médico Clemente Serra, fundador y director de la *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.* [FAES], ubicada en Lamiaco (Bilbao) presentó solicitud de cinco patentes: una sobre un procedimiento para la conservación del éter etílico para anestesia y las otras cuatro sobre métodos de obtención de sulfamidas; posteriormente, en la década de los cincuenta, solicitará otras tres patentes sobre sulfamidas, presentadas en septiembre de 1951, abril de 1952 y agosto de 1952. Sobre preparados vitamínicos patentó, en 1951, un procedimiento de preparación de complejos de las vitaminas A, B, C y D y nicotinamida. También durante los cincuenta, el laboratorio mostraría interés en el campo de los analgésicos, presentando, en abril de 1953, un procedimiento para la obtención de un nuevo azoderivado del grupo de las pirazolonas; sobre los anticogaulantes, registró en mayo de 1953 un procedimiento de obtención de derivados del dioxocromano; y en el campo de los psiconeurofármacos, desarrollaron un procedimiento para la obtención de poliuretanos con actividad anticonvulsivante, patentado en enero de 1956.

En abril de 1941, la empresa *Productos Intermedios S.L.E.*, ubicada en Rentería (Guipúzcoa), solicitó una patente de introducción sobre un procedimiento, desarrollado en los Estados Unidos del Norte de América, para la obtención de para-tiazolil-sulfanilamida. En octubre de 1941 la firma *R.S. Guillermo Pasch y Hermanos*, con residencia en Bilbao (Vizcaya), Alameda de Recalde 36, presentó una solicitud de patente de introducción sobre un método para la preparación de una vacuna contra la glosopeda.

A la empresa *Destilerías Aromáticas, S.L.* se debe la primera patente sobre la preparación de penicilina en España, se trata de un procedimiento de obtención registrado en marzo de 1944.

Laboratorio	Número de patentes
<i>Destilerías Aromáticas S.A.</i>	1
<i>Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A.</i> [FAES]	12
<i>Guillermo Pash y Hermanos</i>	1
<i>Productos Intermedios S.L.E.</i>	1

000

En los inicios de 1952, Victor Guimón Corral, residente en Bilbao, solicitó la introducción en España de un procedimiento para la fabricación de jabones germicidas sobre la base de una patente norteamericana; justo al año siguiente, el mismo solicitante, Victor Guimón Corral, solicitó una nueva patente de introducción, en este caso sobre patente alemana, explotado por la casa *Dr. Karl Thomas G.m.b.H.*, de Biberach an der Riss (Alemania), se trata de un procedimiento para la elaboración de una pasta desinfectante y desodorante.

Solicitantes vascos	Número de patentes
Guimón Corral, Victor	2

En Galicia encontramos dos empresas que patentaron sus procedimientos relacionados con la producción de medicamentos en el periodo estudiado: el *Laboratorio Troya* [*Laboratorio Bellot*], ubicado en Santiago de Compostela, Santo Domingo 2, y el *Laboratorio Zeltia*, en Porriño (Pontevedra).

El *Laboratorio Zeltia* presentó ocho solicitudes de patentes entre julio de 1941 y abril de 1959, si bien su actividad como demandante de patentes es más intensa en 1941, año en el que solicita siete de éstas; sus intereses fueron desde la producción de alcaloides, como la efedrina, a la extracción y aislamiento del alcaloide ergometrina a partir del cornezuelo del centeno; no obstante fueron las sulfamidas los productos sobre los que más interés mostraron en 1941, ese año patentaron cuatro procedimientos dedicados a la alquilación de la función sulfonamida, a la obtención de combinaciones azoicas con función sulfonamida, a la condensación de quinoleína, Isoquinoleína y piridina con sulfamidas y al desarrollo de compuestos sulfonamídicos con actividad antiestreptocócica. Quizá por sus orígenes vinculados con la ganadería y la industria agropecuaria, se ocuparon también de la elaboración de preparados opoterápicos, en 1941 registraron un procedimiento para obtener insulinas retardadas. La única de las patentes de nuestro estudio que no corresponde a 1941 se corresponde con la introducción en nuestro país de un procedimiento de obtención de anticoagulantes; fue presentada en 1959.

En el verano de 1949, Francisco Bellot Rodríguez (1911-1983) solicitó una patente para introducir un procedimiento químico de fabricación del ácido para-amino-salicílico, de acción antibiótica.

Laboratorio	Número de patentes
<i>Troya</i> [Bellot Rodríguez, Francisco]	1
<i>Zeltia</i> S.A.	8

000

En cuanto a los solicitantes gallegos que iniciaron demanda de patentes a título personal, encontramos seis personas. En el mes de mayo de 1941, Enrique Ríos Suárez y Luis Rodríguez Suárez, residentes en Santiago de Compostela (Coruña), solicitaron una patente sobre un procedimiento de fabricación del ácido nicotínico. Durante el primer trimestre de 1942, Fernando Suárez Fernández patentó un procedimiento para la obtención de polvo de manzanas, de modo que puedan aplicarse bien como medicamento en las afecciones intestinales bien como alimento en forma de compota.

La farmacéutica gallega María del Portal Panisse Ferrer (1914-2001) presentó, en marzo de 1943, una solicitud de patente para proteger un procedimiento de fabricación de colina, una sustancia que puede considerarse como una ‘hormona’ del sistema nervioso y cuya carencia induce trastornos funcionales. Por su parte, Carlos Fernández Hermo, con residencia en Noya (La Coruña), presentó un procedimiento de sacarificación de residuos de la madera, para una posterior obtención de alcohol etílico. Relacionada con la opoterapia, en septiembre de 1959, Ramiro Rivas Crespo, vecino de Santiago de Compostela, solicitó una patente para proteger un procedimiento de

obtención de un agente, que él consideró carcinolítico, obtenido a partir de timos de terneros.

Solicitantes gallegos	Número de patentes
Fernández Hermo, Carlos	1
Panisse Ferrer, María del Portal	1
Ríos Suarez, Enrique; Rodríguez Suarez, Luis	1
Rivas Crespo, Ramiro	1
Suárez Fernández, Fernando	1

En Andalucía, la firma sevillana *Hijos de Domingo Queraltó* mostró su interés en la producción de vacunas; en 1943 solicitaron una patente de introducción sobre un procedimiento desarrollado en Alemania para la fabricación de vacunas con vehículo graso.

Laboratorio	Número de patentes
Hijos de Domingo Queraltó	1

000

Seis fueron los solicitantes andaluces que, en su nombre, demandaron cinco patentes en el período objeto de nuestro estudio. En 1947 dos sevillanos, Manuel Chaves Sánchez y Juan Escobar Chico, reivindicaron una solicitud de patente sobre un procedimiento para la obtención de mentol y mentona de la pulegona contenida en el aceite esencial de poleo. A comienzos de 1948, el industrial granadino Francisco Garrido Manrique inició los trámites para proteger un procedimiento de obtención de vitamina E contenida en la pepita del hueso de la aceituna (*Olea europea*); el trabajo se realizó en las instalaciones de la empresa *Acapulco-Quintanilla* dedicada a la producción del aceite de oliva; un par de años después, en marzo de 1950, Francisco Garrido Márquez, esta vez junto a su hermano Federico Garrido Márquez, presentaron un procedimiento de extracción del aceite contenido en la semilla del lino (*Linum usitatissimum* L.)

En los inicios de 1951, el farmacéutico granadino Ángel Mallol García, presentó una memoria describiendo un método para obtener un producto medicinal por maceración de las cabezuelas de *Centaurea salmantica* L. Posteriormente, en 1957, es el sevillano Adelino Cruz Sánchez quien expone un procedimiento para obtener un producto para el tratamiento de la hipertensión arterial mediante la mezcla de hojas de olivo, hojas de granado y grama.

Solicitantes andaluces	Número de patentes
Chaves Sánchez, Manuel; Escobar Chico, Juan	1
Cruz Sánchez, Adelino	1
Garrido Márquez, Francisco; Garrido Márquez, Federico	2

Mallol García, Ángel	1
----------------------	---

En Valencia, dos laboratorios reclamaron su derecho a la protección de sendas patentes, el *Laboratorio Fleming*, de la mano de Jesús Aparisi, solicitó en 1948 protección para un procedimiento de preparación de supositorios de penicilina. El *Laboratorio PEN S.A.* se interesó por las aplicaciones medicinales de pigmentos, como la clorofila, solicitando una única patente sobre un procedimiento para su obtención.

Laboratorio	Número de patentes
<i>Fleming</i> [Barrachina Aparisi, Jesús]	1
<i>PEN S.A.</i>	1

000

Siete investigadores valencianos solicitaron, de manera autónoma, durante el período que nos ocupa, cinco patentes para proteger sus intereses. Sin duda debido a la abundancia de cítricos en la región levantina, en abril de 1941, José Lorenzo Castelló Peiró, domiciliado en Valencia, solicitó patente para proteger un procedimiento de obtención de carotenos o provitamina A a partir de la corteza de naranjas.

En enero de 1942 es María Mesado Estarellas, residente en Villareal de los Infantes (Castellón), quien solicita una patente para su procedimiento de obtención de un producto para el tratamiento de los sabañones. En el mes de mayo de 1943, tres jóvenes químicos valencianos vinculados al mundo del cacao, Juan Ferrándiz de Guzmán, Álvaro Faubel Talayero y Arturo Benlloch Arévalo, solicitaron una patente para introducir en España un procedimiento para la obtención de teobromina y sus derivados a partir de la cascarilla de la semilla de cacao.

En abril de 1947 es Eduardo Primo Yúfera quien describirá un procedimiento industrial para extraer los alcaloides de los vegetales. Y en abril de 1952, José Agustín Andrev Mossi de Monferrato solicitó una patente para un procedimiento con el que elaborar sales de morfina a partir de las cápsulas y de la paja de la adormidera.

Solicitantes valencianos	Número de patentes
Andrev Mossi de Monferrato, José Agustín	1
Castelló Peiró, José Lorenzo	1
Ferrandiz Guzmán, Juan; Faubel Talayero, Álvaro; Benlloch Arévalo, Arturo	1
Mesado Estarellas, María	1
Primo Yúfera, Eduardo	1

Desde Zaragoza, Antonio de Gregorio Rocasolano y Turmo, representante del *Laboratorio Rocasolano*, solicitó en septiembre de 1940, una patente para proteger un procedimiento para obtener fitohormonas estrogénicas a partir de varios tipos de carbón.

Laboratorio	Número de patentes
Rocasolano [Gregorio Rocasolano, Antonio de]	1

000

De la colaboración de tres solicitantes, Mariano Tomeo Lacruz, Antonio Carrillo Arocena y Emiliano Crespo Higes, domiciliados en Zaragoza, surgió un procedimiento para fabricar productos nafténicos de aplicación terapéutica, derivados de aceite de resina, registrado en febrero de 1954; unos meses más tarde, en octubre de 1954, Antonio Carrillo Arocena y Emiliano Crespo Higes, presentaron otra solicitud de patente sobre un procedimiento para la preparación de un producto de sulfonación de las fracciones procedentes de la destilación de aceites de esquistos, con aplicaciones farmacéuticas.

Solicitantes aragoneses	Número de patentes
Tomeo Lacruz, Mariano; Carrillo Arocena, Antonio; Crespo Higes, Emiliano	2

Finalmente damos cuenta de otro grupo de solicitantes procedentes de diferentes sitios de la geografía española.

Durante los inicios de los años cuarenta, un grupo de farmacéuticos militares, entre ellos Álvaro Zugaza Bilbao, José González Tánago y Joaquín Cacho y Cacho presentaron, bien de forma individual o en colaboración, un total de seis solicitudes de patente. Cuatro de ellas, de marzo de 1941, a favor de José González Tánago y Álvaro Zugaza Bilbao, ambos farmacéuticos militares, residentes en Burgos, General Mola 27, relacionadas con sulfamidas. A finales de 1941, Álvaro Zugaza Bilbao introdujo en España un procedimiento para la obtención de dialquilamidas. A comienzos del año 1945, Álvaro Zugaza Bilbao, esta vez junto a Joaquín Cacho y Cacho, recabaron la protección de una patente sobre un procedimiento de obtención de un producto farmacéutico, con virtudes semejantes a las del sulfato de quinina, practicado en América y Suiza. Todas estas patentes fueron de introducción, la farmacia militar española, imbuida del ideario autárquico dominante, procuraba mantener unos niveles de fabricación y procedimientos técnicos actualizados, con ánimo de ir sustituyendo, de un modo gradual, las patentes extranjeras utilizadas por españolas⁸⁴⁵.

Durante el mes de junio del año 1943, Hilario Villamor Angulo, con domicilio en Cáceres, Plaza de Cánovas 8, inició los trámites para solicitar la protección de una patente de invención sobre un procedimiento de fabricación de un medicamento para combatir ciertas enfermedades del ganado. En el mes de octubre de 1944, Agustín Boada Cañas, domiciliado en León (Gil y Carrasco 1), presentó una memoria descriptiva

⁸⁴⁵ ANDRÉS TURRIÓN, María Luisa de. "Medicamentos, análisis e informes técnicos: El Cuerpo Militar de Farmacia en la estructura sanitaria del Ministerio del Ejército (1939-1945)". En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.) *La tutela imperfecta: Biología y Farmacia en la España del primer franquismo*: 101-141. Madrid: CSIC, 2013 (cf. pág. 124).

sobre un proceso químico para la hidrogenación de la menta poleo, conocido en Alemania, pero no practicado en España, para el que solicitaba una patente de introducción. Finalizando el primer trimestre de 1948, Juan Lesta Arduin, residente en Miranda de Arga (Navarra), patentó un método de preparación de un producto preventivo de la peste aviar.

En la primavera de 1951, dos empresarios, Vicente Arpón Sanz y Sixto Maiso Saenz, ambos con domicilio en Logroño (Cervantes 5 y Queipo de Llano 15), patentaron un procedimiento para la elaboración de un producto medicinal, eficaz en el tratamiento de la fiebre de Malta, a partir de un extracto obtenido de la palmera datilera (*Phoenix dactylifera* L.).

En septiembre de 1954, José Giner Moneris, de nacionalidad francesa pero domiciliado en Cartagena (Murcia), Villalba la Larga 31 3º, presentó un procedimiento de obtención de un producto veterinario para hacer perder el celo a los animales de cerda. Alfonso Miró Forteza, domiciliado en las Islas Baleares, Colón 18 (Palma de Mallorca), presentó en febrero de 1957 una memoria descriptiva solicitando una patente de invención sobre un procedimiento de obtención de un anestésico local.

Otros solicitantes	Residencia	Número de patentes
Arpón Sanz, Vicente; Maiso S´áez, Sixto	Logroño	1
Boada Cañas, Agustín	León	1
Giner Moneris, José	Murcia	1
Lesta Arduin, Juan	Navarra	1
Miró Forteza, Alfonso	Baleares	1
Villamor Angulo, Hilario	Cáceres	1
Zugaza Bilbao, Álvaro; González Tánago, José; Cacho y Cacho, Joaquín	Burgos	6

De todos los expedientes de patentes revisados, solo una pequeña cantidad fueron incoados por mujeres. Según nuestros datos, únicamente doce mujeres, diez de ellas solas y otras dos asociadas a solicitantes varones, presentaron ante el Registro de la Propiedad Industrial un total de 13 demandas de patente, solo un 3,18% del total de las patentes solicitadas. Los intereses de estas doce investigadoras van desde los alcaloides, que atrajeron la atención de Anselma Sanz Calonge; a las sulfamidas sobre las que se interesó Coloma Giralt Domenech; los heparinoides y anticoagulantes, estudiados por Pilar Garriga Mas; antisépticos, sobre los que trabajaron Francisca Pi Figueras y María Jesús Martín Mendiluce; Mercedes Barraquer Moner se decantó por los medicamentos oftalmológicos; María Matarrodona Antúnez y María del Portal Panissé Ferrer trabajaron sobre sustancias antianémicas; los sueros y vacunas interesaron a Leocadia Rabassa Raab; María Mesado Estadellas patentó una fórmula para tratar los sabañones y Crisanta-Ángela Alonso Tejada preparó un extracto hidrolizado de caseína para ser administrado tanto por vía oral como parenteral; un caso aparte lo constituye la viuda de M. Brugarolas, de quien ni tan siquiera se hace explícito su nombre, se trata de Elisa Canals quien, en 1940, presentó un nuevo método de producción de aceite de ricino, fabricado en el *Laboratorio Quisana*, que fuera de su propiedad.

Conclusiones

Conclusiones

1. Entre el 1 de abril de 1939 y el 22 de julio de 1959 se presentaron, ante el Registro de la Propiedad Industrial, 105.664 expedientes; de ellos 2.311 (2.2%) están relacionados con la industria española del medicamento, la terapéutica y la clínica; de éstos, 409 expedientes (17.7%) se corresponden con la fabricación de medicamentos *sensu stricto*.
2. Durante el período analizado (abril de 1939 / julio de 1959) se presentaron a registro una media de unas veinte patentes de medicamentos anuales; en los primeros años del franquismo (1939-1940) este número es significativamente menor, por el contrario, en 1941, se alcanza el máximo del periodo, 36 solicitudes. Este dato nos permite señalar el año de 1941 como el del inicio de la recuperación de la industria farmacéutica española.
3. El Registro de la propiedad industrial no procedió, salvo excepción, a la concesión de patentes con anterioridad a 1942, ese año se dio el plácet a 41 expedientes de patentes relacionadas con la fabricación de medicamentos, el máximo anual en el periodo estudiado, lo que parece poner de manifiesto que, hasta entonces, la administración franquista no dispuso de protocolos adecuados para la valoración de este tipo de productos.
4. Los fabricantes españoles de medicamentos, aprovechando las buenas condiciones legales de patentabilidad vigentes en los primeros años del franquismo, optaron, mayoritariamente, por el procedimiento de ‘patente de invención’. De las 409 patentes incluidas en el estudio, 313 (76,53%) lo fueron en este grupo, sólo 84 se presentaron como ‘patente de introducción’; los doce expedientes restantes (2,93%) fueron certificados de adición, que habría que sumar a los casos de invención nacional.
5. Los intereses de las empresas farmacéuticas durante el período objeto de este estudio (abril 1939 / julio 1948) se centran, mayoritariamente, en los antibióticos (146 patentes / 35,70 %), particularmente en las sulfamidas; seguidos, más de lejos, por los medicamentos endocrino-metabólicos (hormonas, vitaminas y antianémicos) (50 expedientes / 12,22 %), los alcaloides (38 patentes / 9,29 %) y los sueros y vacunas (30 expedientes / 7,33%).
6. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, la industria farmacéutica del primer franquismo estaba polarizada en dos zonas geográficas: Cataluña, de donde salieron 223 peticiones de patente (54,52%) y Madrid, con una demanda de 127 patentes (31,05%); a gran distancia de estos polos se encuentra el País Vasco (17 patentes presentadas; 4,16%), Galicia (14 patentes, 3,42%), Valencia (7 patentes, 1,71%) y Andalucía (6 patentes, 1,47%), los quince expedientes de patentes restantes (3,67%) proceden de diferentes zonas de la geografía nacional, aunque es obligado destacar la media docena de patentes solicitadas por investigadores vinculados al laboratorio de farmacia militar sito en Burgos.
7. Entre los laboratorios madrileños, el mayor número de solicitudes de patentes relativas a la fabricación de medicamentos corresponde a la *Fábrica de Productos Químicos y farmacéuticos Abelló*, con una docena de expedientes, seguida por el *Instituto de Biología y Sueroterapia S.A.*, once expedientes, y el *Instituto de Farmacología Española S.L. [IFE]* y *Antibióticos S.A.*, con siete patentes cada uno de ellos; el *Instituto Llorente* y los *Laboratorios Españoles de Farmacología Aplicada*,

presentaron media docena y *Alter S.A.*, *Gayoso* [HISMAR S.L.] y Emir Luis D'Asteck Callery, media decena de expedientes.

8. Once laboratorios ubicados en suelo catalán presentaron media decena, o más, de expedientes ante el Registro de la propiedad industrial: se trata de *Drogas, Vacunas y Sueros S.A.* [DROVYSA] (catorce expedientes), *Dr. Andreu* (once expedientes), *Andrómaco* y *Dr. Esteve* (nueve expedientes), *Robert* (ocho expedientes), *Dr. Mangrané* y *Sociedad Española de Especialidades Fármaco-Terapéuticas* (siete expedientes), *Miquel* y *Ríus Garriga* (media docena de expedientes) y *Foret*, PRIMMA y *Unión Químico Farmacéutica* [UQUIFA] (cinco expedientes).

9. Del resto del territorio sobresalen la *Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos* [FAES], ubicada en Lamiaco (Bilbao), con una docena de expedientes de patentes; el *Laboratorio Zeltia*, sito en Porriño (Pontevedra), cuyos representantes presentaron ocho expedientes de patentes; y un grupo de farmacéuticos militares, formado por Álvaro Zugaza Bilbao, José González Tánago y Joaquín Cacho y Cacho quienes presentaron, bien de forma individual o en colaboración, un total de seis solicitudes de patente, todas ellas en la década de 1940.

10. De todos los expedientes de patentes revisados, solo una pequeña cantidad fueron incoados por mujeres. Según nuestros datos, únicamente doce mujeres, diez de ellas solas y otras dos asociadas a solicitantes varones, presentaron ante el Registro de la Propiedad Industrial un total de 13 demandas de patente, solo un 3,18% del total de las patentes solicitadas.

Bibliografía

- ABEL, John Jacob (1926). "Crystalline insulin". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12: 132-136. Washington DC.
- ABELLÓ GALLO, José (2002). *El opio: su aprovechamiento, la Industria española de estupefacientes*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia.
- ABELLÓ PASCUAL, Juan (1954). *Industria del agua oxigenada*. Madrid: Real Academia de Farmacia.
- ABRAHAM, Edward; CHAIN, Ernst Boris; FLETCHER, C.M.; GARDNER, A.D.; HEATLEY, N.G.; JENNINGS, M.A.; FLOREY, Howard Walter (1941). "Further observations on penicillin". *The Lancet*, 238: 177-189. London.
- ACKERMANN, D.; KUTSCHER, F. (1910). "Untersuchungen über die physiologische wirkung einer secalbase und des Imidazolylethylamines". *Zeitschrift für Biologie*, 54: 387. München.
- ADAM, Henrik. (1935). "The antihæmorrhagic vitamin of the chick: occurrence and chemical nature". *Nature*, 135: 652-653. London.
- ÁLAMO, Cecilio (2005). *Guía farmacológica de analgésicos*. Madrid: Arán ediciones, S.L.
- ALLEN, Edgar; DOISY, Edward-Adelbert (1923). "An ovarian hormone preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals". *Journal of the American Medical Association*, 81 (10): 819-821. Chicago.
- ALLEN, Edgar; DOISY, Edward-Adelbert (1924). "The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicle hormone". *Journal of the American Medical Association*, 69: 577-588, Chicago.
- ALMQUIST, Herman James; STOKSTAD, E.I.R. (1935). "Dietary hæmorrhagic disease in chicks". *Nature*, 136: 31-36. London.
- ÁLVAREZ, Yolanda; FARRÉ, Magí (2005). "Farmacología de los opioides". *Adicciones*, 17: 21-40. Barcelona.
- ÁLVAREZ-SIERRA, J. (1944). *Lo que cura la Penicilina. Presente y porvenir de una droga mágica*. Madrid: Afrodísio Aguado.
- ANDRÉS TURRIÓN, María Luisa de (2013). "Medicamentos, análisis e informes técnicos: El Cuerpo Militar de Farmacia en la estructura sanitaria del Ministerio del Ejército (1939-1945)". En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.) *La tutela imperfecta: Biología y Farmacia en la España del primer franquismo*: 101-141. Madrid: CSIC.
- ANZIEU, Didier (2004). *El autoanálisis de Freud y el descubrimiento del psicoanálisis*. Méjico: Siglo XXI editores.
- ARÓSTEGUI, Julio (1985). *La Guerra Civil*. Madrid: Historia-16.
- ARÓSTEGUI, Julio (1997). *La Guerra Civil española*. Madrid: Historia-16.
- BAER, Ted A.; MERTESY, Mathias P. (1973). "Penicillinase inhibition". *Journal of Medicinal Chemistry*, 16: 85-87. Washington DC.
- BÁGUENA CERVELLERA, María José (1991). "La teoría microbiana del contagio y el comienzo de la lucha antituberculosa en Valencia". En: Francesc Bujosa i Homar (ed.) *Actas del IX Congreso Nacional de Historia de la Medicina*, vol. 1: 97-106. Zaragoza: Universidad de Zaragoza / Ayuntamiento de Zaragoza.
- BÁGUENA CERVELLERA, María José (2011). *La tuberculosis en la Historia [Discurso de ingreso, como académica correspondiente, en la Reial Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana]*, Valencia: Reial Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana.

- BALLESTEROS MORENO, E. (1976). "Fármacos antisépticos". En: Benigno Lorenzo-Velázquez (coord.) *Farmacología y su proyección a la clínica* [13ª edición]: 859-872. Madrid: Oteo.
- BASKETT, Thomas F. (2004). "The development of oxytocic drugs in the management of postpartum haemorrhage". *Ulsters Medical Journal* 73 (suppl): 2-6. Dublin.
- BATCHELOR, F.R.; DOYLE, F.P.; NAYLER, J.H.C.; ROLINSON, G.N. (1959). "Synthesis of penicillin-6-amino-penicillanic acid in penicillin fermentation". *Nature*, 183: 257. London.
- BANTING, Frederick-Grant; BEST, Charles-Herbert (1922). "Pancreatic extracts". *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 7: 464-472. Saint-Louise.
- BAUMANN, Eugen (1895). "Ueber das normale Vorkommen von Jod in Tierkörper". *Zeitschrift für Physiologische*, 21: 319-330. Berlin.
- BECKETT, Arnold-Heyworth; CASY, A.F. (1954). "Synthetic analgesics: stereochemical considerations". *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6: 986-1001. London.
- BENEDÍ GONZÁLEZ, Juana (1998). "Trastornos hepáticos". En: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (ed.) *Farmacología y Farmacoterapia*, 4: 203-214. Madrid: Acción Médica.
- BENITO PEÑA, María Elena (2006). *Desarrollo y validación de métodos analíticos basados en nuevos elementos de reconocimiento molecular para la determinación de antibióticos β -lactámicos en muestras de interés agroalimentario y medioambiental*. [Tesis doctoral dirigida por María Cruz Moreno Bandi]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- BENTLEY, Kenneth W.; HARDY, Denis G. (1967). "Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. III. Alcohols of the 6,14-endo-ethenotetrahydro-orphavine series and derived analogs of N-allylnormorphine and nor-codeine". *Journal of the American Chemical Society*, 89(13): 3281-3292. Washington DC.
- BERTHOLD, Arnold Adolph. (1849). "Transplantation der hoden". *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin*, [1849]: 42-47. Berlín.
- BEST, C.H.; DALE, H.H.; DUDLEY, H.W.; THORPE, W.V. (1927). "The nature of the vasodilator constituents of certain tissues". *The Journal of Physiology*, 62: 397-417. London.
- BJÖRKHEM, Ingemar (2007). "Rediscovery of cerebrosterol". *Lipids*, 42 (1): 5-14. Berlin.
- BOOTHE, J.H.; MORTONII, J.; PETISI, J.P.; WILKINSON, R.G.; WILLIAMS, J.H. (1953). "Tetracycline". *Journal of the American Chemical Society*, 75(18): 4621. Washington DC.
- BRODIE, Bernard B.; AXELROD, Julius (1948). "The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, n-acetyl-p-aminophenol and p-aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissues". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 94 (1): 22-28. Bethesda.
- BRODIE, Bernard B.; AXELROD, Julius (1948). "The fate of acetanilide in man". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 94 (1): 29-38. Bethesda.
- BRODIE, Bernard B.; AXELROD, Julius (1949). "The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 97 (1): 58-67. Bethesda.
- BROWN, H.; SANGER, Frederick F.; KITAI, Ruth (1950). "The structure of pig and sheep insulins". *The Biochemical Journal*, 60: 556-565. London.
- BUMPUS, F. Merlin; SCHWARZ, H.; Page, I.H. (1957). "Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin". *Science*, 125: 886-887. Washington DC.

- CAMPBELL, N.R.; DODDS, E.C.; LAWSON, W. (1938). "Estrogenic Activity of Anol; a Highly Active Phenol Isolated from the By-Products". *Nature*, 142 (3608): 1121. London.
- CAVENTOU, Joseph-Bienaimé; PELLETIER, Pierre J. (1821). *Analyse chimique des quinquines*. Paris: Colas.
- CHAIN, Ernst Boris; FLOREY, Howard Walter; GARDNER, Arthur D.; HEATLEY, Norman G.; JENNINGS, Margaret A.; ORR-EWING, Jena; SANDERS, A.G. (1940). "Penicillin as a chemotherapeutic agent". *The Lancet* 236: 226-228. London.
- CHALMERS, J.R.; DICKSON, G.T.; ELKS, J.; HEMS, Benjamin A. (1949). "The synthesis of thyrosine and related substances. Part. V. A synthesis of L-thyroxine from L-tyrosine". *Journal of the Chemical Society*, [1949]: 3424-3433. London.
- CHALMETA TOMÁS, Alberto (1935). *El aceite de chaulmoogra [Discurso leído... en la sesión pública del día 8 de enero de 1935 para ser recibido como Académico de número en la Real Academia Nacional de Farmacia]*. Madrid: Academia Nacional de Farmacia.
- CHARPENTIER, Paul. (1947). "The constitution of 10-(dimethylaminopropyl)-phenothiazine". *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales*, 225: 306-308. Paris.
- COLEBROOK, Leonard; KENNY, Méave (1936). "Treatment of human puerperal infections, and of experimental infections in mice, with Prontosil". *The Lancet*, 227(5884): 1279-1281. London.
- COLOMER PUJOL, Antonio (1921). *Influencia de la estabilización sobre la retama negra y el tabaco como tipos de plantas que contienen alcaloides volátiles*. [Tesis defendida en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central. Manuscrito [Biblioteca de tesis doctorales y publicaciones académicas inéditas. Universidad Complutense de Madrid, signatura: F 237].
- CONOVER, L.H.; MORELAND, W.T.; ENGLISH, A.R.; STEPHENS, C.R.; PILGRIM, F.J. (1953). "Terramycin. XI. Tetracycline". *Journal of the American Chemical Society*, 75(18): 4622-4623. Washington DC.
- COWEN, David L.; SEGELMAN, Alvin B. (1981). *Antibiotics in historical perspective*. [S.l.]: Merck Sharp &Dohme International.
- DALE, H.H.; BARGER, G. (1910). "The presence in ergot and physiological activity of beta-imidazolylethylamine: preliminary communication". *The Journal of Physiology*, 40: 38-40. London.
- DAVIDSOHN, Israel; HENRY, John Bernard (1978). *Todd-Sanford. Diagnóstico Clínico por el Laboratorio [6ª edición]*. Barcelona: Ed. Salvat.
- DE CASTRO, J.; MUNDELEER, P. (1959). "Anesthésie sans barbiturique: la neuroleptoanalgésie". *Anesthésie, Analgésie, Réanimation*, 16: 1022-1056. Paris.
- DELGADO CIRILO, Antonio; MINGUILLÓN LLOMBART, Cristina; JOGLAR TAMARGO, Jesús (2004). *Introducción a la Química terapéutica [2ª edición]*. Madrid: Díaz de Santos.
- DÍAZ LAFUENTE, Mercedes (1990). *La Unión Farmacéutica Nacional (1913-1936): veinticuatro años de vida corporativa [Tesis doctoral, dirigida por Antonio González Bueno]*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- DÍAZ, Elías (1992). *Pensamiento español en la era de Franco 1939-1975*. Barcelona: Tecnos.

- DODD, M.C.; STILLMAN, W.B.; ROYS, Martha; CROSBY, Catherine (1944). "The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 82: 11-18. Bethesda.
- DOHRN, Max; DIEDRICH, Paul (1938). "Albucidein neues Sulfanilsäurederivat". *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 85: 2017-2018. München.
- DOMAGK, Gerhard (1935). "Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen". *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 61: 250-253. München.
- DUGGAR, Benjamin M. (1948). "Aureomycin, a product of the continuing search for new antibiotics". *Annals of the New York Academy of Science*, 51: 177-181. New York.
- EHRHART, Gustav; BOCKMÜHL, Max; SCHAUMANN, Otto (1949). "Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I". *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 561(1): 52-85. Weinheim.
- EHRHART, Gustav; RUSCHIG, H.; AUMÜLLER, W. (1939). "Neue Synthesen in der Steroidreihe". *Angewandte Chemie*, 52 (20): 363-366. Frankfurt del Meno.
- EHRlich, John; BARTZ, Quentin R.; SMITH, Robert M.; JOSLYN, Dwight A.; BURKHOLDER, Paul R. (1947). "Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete". *Science*, 106: 417-419. Washington DC.
- EHRlich, Paul; BERTHEIM, A. (1912). "Über das salzsaure 3,3'-Diamino-4,4'-dioxarsenobenzol und seine nächsten Verwandten". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 45: 756-766. Weinheim.
- ELÍO MEMBRADO, Francisco Javier (1974). "Anestésicos generales inhalatorios". *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 91(1): 103-112. Madrid.
- ENGELAND, R. (1910). "Zur Kenntnis des Carnitins; die Synthese der β -Oxy- γ -trimethylaminobuttersäure". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 43(3): 2705-2707. Weinheim.
- ERCOLI, Alberto; RUGGIERI, Pietro de (1953). "The constitution of cerebrosterol, a hydroxycholesterol isolated from horse brain". *Journal of the American Chemical Society*, 75 (13): 3284. Washington DC.
- ERLENMEYER, H.; KLEIBER, A.; LOEBENSTEIN, A. (1938). "Zur Kenntnis der Eigenschaften isosterer und strukturähnlicher Verbindungen. VII. Über die Dissoziationskonstanten einiger 5,5-Dialkyl-2, 4-dioxo-oxazolidine und 5, 5-Dialkyl-2, 4-dioxo-thiazolidine". *Helvetica Chimica Acta*, 21: 1010-1013. Basel.
- ESTEVA DE SAGRERA, Juan (2004). *Historia de la Farmacia: los medicamentos, la riqueza y el bienestar*. Barcelona: Ed Masson.
- ESTEBAN FERNÁNDEZ, José María (1998). *Psicoestimulantes y Psicotomiméticos. Farmacología y Farmacoterapia: Farmacología del Sistema Nervioso*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España [Editorial Acción Médica].
- FAGET, G.H; POGGE, R.C.; JOHANSEN, F.A.; DINAN, J.F.; ECCLES, C.G. (1943). "The Promin Treatment of Leprosy". *Public Health Report*, 58: 1729-1741. Ottawa.
- FELDMAN, W.H.; HINSHAW H.C. (1944). "Effects of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea pigs: a preliminary study". *Proceeding Staff Meetings, Mayo Clinic*, 19: 593-599. Rochester.

- FERIA, M. (1997). “Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos”. En: Jesús Flórez. *Farmacología humana* [3ª edición]: 355-387. Barcelona: Ed Masson.
- FERNÁNDEZ ASTASIO, Balbina (2002). *La erradicación del paludismo en España: aspectos biológicos de la lucha antipalúdica*. [Tesis doctoral dirigida por Joaquín Fernández Pérez]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- FERNÁNDEZ BRAÑA, Miguel; DEL RÍO, Luis A.; TRIVES, Carmen; SALAZAR, Nuria (2005). “La verdadera historia de la Aspirina”. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 71: 813-819. Madrid.
- FERRÁN, Jaime (1985). *La inoculación preventiva contra el cólera morbo asiático*. [Estudios introductorios de Amalio Gimeno, Inocente Paulí y José María López Piñero]. Valencia: Generalitat, Conselleria de Sanitat i Consum.
- FILDES, Paul (1940). “The mechanism of the anti-bacterial action of mercury”. *The British Journal of Experimental Pathology*, 21(2): 67-73. London.
- FILDES, Paul. (1940). “A rational approach to research in chemotherapy”. *The Lancet*, 235(6091): 955-957. London.
- FINLAY, Alexander C.; HOBBY, G.L.; PAN, S.Y.; REGNA, P.P.; ROUTIEN, J.B.; SEELEY, D.B.; SHULL, G.M.; SOBIN, B.A.; SOLOMONS, I.A.; VINSON, J.W.; KANEET, J.H. (1950). “Terramycin, a new antibiotic”. *Science*, 111, 85. Washington DC.
- FLEMING, Alexander (1929). “On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenza”. *British Journal of Experimental Pathology*, 10: 226-236. London.
- FLINN, Frederick B.; BRODIE, Bernard B. (1948). “The effect on the pain threshold of N-acetyl-p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide”. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 94(1): 76-77. Bethesda.
- FLÓREZ, Jesús (1997). *Farmacología humana*. [3ª edición]. Barcelona: Ed Masson.
- FOLCH JOU, Guillermo (1972). *Historia de la Farmacia*. [3ª edición]. Madrid: [s.n.].
- FOLKOW, Björn; HAEGER, Knut; KAHLSON, Georg (1948). “Observations on reactive hyperaemia as related to histamine, on drugs antagonizing vasodilatation induced by histamine”. *Acta Physiologica Scandinavica*, 15(3): 264-278. Helsinki.
- FOURNEAU, Ernest; BOVET, Daniele. (1933). “Recherches sur l’action sympathicolytique d’un nouveau derive du dioxane”. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 46: 178-191. Paris.
- FOWLER, Thomas. *Medical report of the effects of arsenic in cases of agues, remittent fevers and periodical headaches*. London: [s.i.], 1786.
- FROTA, Leopoldo Hugo. (2003). *Cinqüenta anos de medicamentos antipsicóticos em Psiquiatria*. Río de Janeiro: L.H. Frota.
- FREUD, Sigmund (1885). *Über Coca*. Wien: Verlag von Moritz Perles.
- GATES, Marshall; TSCHUNDI, Gilg (1952). “The synthesis of morphine”. *Journal of the American Chemical Society*, 74(4): 1109-1110. Washington DC.
- GAY, L.N.; CARLING, P.E. 1949. “The prevention and treatment of motion sickness, and seasickness”. *Science*, 109: 359. Washington DC.

- GELEIDAS DE AGRIGENTO (1935). “Hacia otra España. La Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos S.A., de Vizcaya”. *Revista Blanco y Negro*, 45(2317) [15/12/1935]: 175. Madrid.
- GELMO, Paul (1908). “Über Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure”. *Journal für Praktische Chemie*, 77: 369-382. Weinheim.
- GIL EXTREMERA, Blas (2012). *Los Premios Nobel de Medicina: 1901-2012*. Madrid: In Science Communications.
- GIL QUINZÁ, Salvador (1946). “Contribución al estudio del aceite de la *Calancoba Welwitschii* Gilg”. *Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química*, 42: 393-412. Madrid.
- GIL QUINZÁ, Salvador (1949). “Hidrogenación de derivados del aceite de Chaulmoogra con Níquel Raney a presión”. En: *XXII Congrès International de Chimie Industrielle*: 519-524. Barcelona: Gerardo Monge Muley.
- GILMAN, Henry; SHIRLEY, David A. (1944). “Some Derivatives of Phenothiazine”. *Journal of the American Chemical Society*, 66 (6): 888-893. Washington.
- GILMAN, Henry; WRIGHT, George F. (1930). “Nitrofurfural And Nitrofurylacrylic Acid”. *Journal of the American Chemical Society*, 52(6): 2550–2554. Washington DC.
- GOLDBLATT, H.; LYNCH, J.; HANZAL, R.F.; SUMMERVILLE, W.W. (1934). “Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia”. *The Journal of Experimental Medicine*, 59: 347-379. New York.
- GOTH, Andres (1973). *Farmacología médica. Principios y conceptos*. [6ª edición]. México: Ed. Interamericana.
- GÓMEZ ASPE, Rafael (2006). “Aislamiento de la morfina. 200 años de un descubrimiento fundamental para la química moderna”. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 102(2): 45-53. Madrid.
- GONZÁLEZ BUENO, Antonio (2010). “La organización farmacéutica profesional durante los primeros años del franquismo: la Junta Nacional de Farmacia (1936-1937)”. *Schironia*, 9: 52-54. Madrid.
- GONZÁLEZ BUENO, Antonio (2011). “Mitos y leyendas en torno al descubrimiento de la utilidad terapéutica de las quinas”. En: Ángel María Villar del Fresno, Antonio L. Doadrio (eds.) *Homenaje a D. César González Gómez. Las quinas*: 37-49. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia / Fundación José Casares Gil.
- GOODMAN, Louis; GILMAN, Alfred (ed.) (1996). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]. México DF: McGraw-Hill Interamericana.
- GOTH, Andrés (1973). *Farmacología médica. Principios y conceptos* [6ª edición]. México: Interamericana.
- GROSSMANN, M.I.; ROBERTSON, C.; ROSIERE, C.E. (1952). “The effect of some compounds related to histamine on gastric acid secretion”. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 104: 277-283. Baltimore.
- GUYTON, Arthur C. (1988). *Tratado de fisiología médica* [7ª edición. Traducción Jorge Orizaga Samperio]. Madrid: Interamericana McGraw-Hill/McGraw-Hill.
- GULLAND, John-Masson; ROBINSON, Robert (1923). “The morphine group. Part I. A discussion of the constitutional problem”. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 123: 980-998. London.

- HAGEDORN, Hans Christian; JENSEN, B Norman; KRARUP, N.B.; WODSTRUP, I. (1936). "Protamine insulinate". *Journal of the American Medical Association*, 106: 177-180. Chicago.
- HALPERN, B.N. (1942). "Les antihistaminiques de synthèse: Essais de chimiothérapie de états allergiques". *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 68: 339-408. Paris.
- HARRINGTON, Charles Robert; BARGER, George (1927). "Chemistry of thyroxine. Constitution and synthesis of thyroxine". *The Biochemical Journal*, 21 (1): 169-183. London.
- HAUPTMANN, Alfred (1912). "Luminal bei Epilepsie". *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 59: 1907-1909. München.
- HELMONT, Ioanne Baptista van (1648). *Ortus medicinae id est, initia physicae inaudita. Progressus medicinae novus, in morborum ultionem, ad vitam longam*. Amsterdam: Apud Ludovicum Elzevirium.
- HERRÁN, Néstor (2009). "La radioactivitat a les patents d'invenió espanyoles, 1900-1929". *Actes d'Història de la Ciència i de la Tècnica, nova època*, 2(2): 99-109. Barcelona.
- HERSHMAN, Jerome M. (1981). *Fundamentos de Endocrinología*. México: Ed. Interamericana.
- HOBBY, Gladys L.; LENERT, Tulita F.; HYMAN, Beverly (1947). "The effect of impurities on the chemotherapeutic action of crystalline penicillin". *Journal of Bacteriology*, 54: 305-323. Washington DC.
- HUGGINS, Charles Breton; CLARK, Philip Johnson (1940). "Clark Quantitative studies of prostatic secretion. The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs". *The Journal of Experimental Medicine*, 72: 747-761. New York.
- INHOFFEN, Hans H. (1940). "Übergang von Sterinen in aromatische Verbindungen". *Angewandte Chemie*, 53 (41/42): 471-475. Fráncfort del Meno.
- JANSSEN, Paul A. (1994). "El descubrimiento de las butirofenonas". En: Paul A. Jansen. *De Haloperidol a Risperidona: 35 años de investigación en Psiquiatría*: 9-23. Madrid: Janssen Pharmaceutica.
- JARAMILLO ARANGO, Jaime (1949). "Estudio crítico acerca de los hechos básicos en la historia de la quina". *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 43: 78-80. Madrid.
- JATO, David (1953). *La rebelión de los estudiantes, apuntes para una historia del alegre SEU*. Madrid: CIES.
- JENNER, Edward (1798). *An inquiry into the causes and effects of the Variolae Vaccinae: a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow-pox*. London: Sampson Low.
- JUKES, Thomas H. (1987). "Herman James Almquist: biographical sketch". *The Journal of Nutrition*, 117: 409-415. Maryland.
- KANDEL, Eric Richard (2007). *En busca de la memoria: el nacimiento de una nueva ciencia de la mente* [edición y traducción de Elena Marengo]. Buenos Aires / Madrid: Katz.
- KEILIN, D.; MANN, T. (1940). "Sulfanilamide as a specific inhibitor of carbonic anhydrase". *Nature*, 146: 164-165. London.
- KENDALL, Edward Calvin (1917). "The crystalline compound containing iodine which occurs in the thyroid". *Endocrinology*, 1: 153-169. Baltimore.

- KENNEDY, Sean K.; LONGNECKER, David E. (1991). "Historia y principios de la anestesiología", En: Louis Goodman, Alfred Gilman (ed.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [8ª ed.]: 274-288. México DF: McGraw-Hill Interamericana.
- KNAUER, Emil (1896). "Einige versuche ovarientransplantation bei Kaninchen". *Zentralblatt für Gynäkologie*, 20: 524-528. Leipzig.
- KOCH, Robert (1882). "Die Aetiologie der Tuberkulose". *Berliner Klinische Wochenschrift*, 15: 221-230. Berlin.
- KOCH, Robert (1884). "Die Aetiologie der Tuberkulose". *Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, 2: 1-88. Berlin.
- KUHN, Richard; MORRIS, Colin J.O. (1937). "Synthese von Vitamin A". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 70: 853-858. Weinheim.
- LANDAU, Rhalph; ACHILLADELIS, Basil; SCRIBANE, Alexander (eds.) (1999). *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*. Philadelphia: Chemical Heritage Press.
- LAX, E. (2004). *The mold in Dr. Florey's coat. The story of the penicillin miracle*. New York: Henry Holt, 2004
- LEHMANN, Jörgen (1946). "Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis". *Lancet*, 1: 15-16. London.
- LEHNINGER, Albert Lester (1988). *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular*. [2ª edición]. Barcelona: Ed. Omega.
- LENTZ, K.E.; SKEGGS, Leonard T.; WOODS, K.R.; KAHN, J.R.; SHUMWAY, N.P. (1956). "The amino acid composition of hypertensin II and its biochemical relationship to hypertension I". *The Journal of Experimental Medicine*, 104: 183-191. New York.
- LESCH, John E. (1997). "The discovery of M & B 693 (sulfapyridine)". En: Gregory J. Higby, Elaine C. Stroud (eds.) *The Inside Story of Medicines: A Symposium*: 101-119. Madison [Wis]: American Institute of the History of Pharmacy.
- LESTER, David; GREENBERG, Leon A.; CARROLL, Richard P. (1947). "The metabolic fate of acetanilid and other aniline derivatives II. Major metabolites of acetanilid appearing in the blood". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 90 (1): 68-75. Bethesda.
- LEWIS, Thomas (1927). *The Blood Vessels of Human Skin and their Responses*. London: Shaw and sons.
- LINK, Karl Paul. (1944). *The anticoagulant from spoiled sweet clover hay [Harvey Lectures, 39]*. Lancaster [Pa.]: Science Press Printing Company.
- LISTER, Joseph (1867). "On the antiseptic principle of the practice of surgery". *The British Medical Journal*, 21(2): 246-248. London.
- LIVINGSTONE, David. 1858. "Arsenic as a remedy for the tse-tse bite". *The British Medical Journal*, 1: 360-361. London.
- LONG, Crawford Williamson (1849). "An account of the first use of sulphuric ether by inhalation as an anaesthetic in surgical operations". *The Southern Medical and Surgical Journal*, 5: 705-713. Atlanta [GA].
- LONG, Perrin H.; BLISS, Eleanor (1939). *Clinical and experimental use of sulfanilamide and sulfapyridine and allied compounds*. New York [NY]: MacMillan.
- LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco; ÁLAMO GONZÁLEZ, Cecilio. 2007. *Historia de la psicofarmacología*. 2007. Madrid: Médica Panamericana.

- LORENZO-VELÁZQUEZ, Benigno (1976). *Farmacología y su proyección a la clínica* [13ª edición]. Madrid: Oteo.
- LOZANO VALDÉS, David; LARRONDO MUGUERCA, Hilev; HERRERA TORRES, María Luisa; RIVERO ARIAS, Edmundo; ZAMORA MARÍN, René; ARAÚJO PRADERES, Leopoldo José (1998). "Penicilinas". *Acta Médica*, 8(1): 28-39. La Habana.
- LUSTING, Otto; KATSCHER, Ernst (1927). "Über die Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf aromatische Amine". *Monatshefte für Chemie*, 48: 87. Wien.
- MACFARLANE, G. (1979). *Howard Florey. The making of a great scientist*. Oxford: Oxford University Press
- MARÍAS, Julián (2008). *Una vida presente. Memorias. I (1914-19651)*. Madrid: Páginas de Espuma.
- MARSHALL, Eli Kennerly; BRATTON, A.C.; WHITE, H.J.; LITCHFIELD, J.T. (1940). "Sulphaguanadine: a chemotherapeutic agent for intestinal infections". *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 57: 163-188. Baltimore.
- MASTERS, David (1946). *Miracle drug*. London: Eyre & Spottiswoode.
- MAZA ZORRILLA, Elena (2002). *La España de Franco (1939-1975)*. Madrid: Actas.
- MCMANARA, James O. (1996). "Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias". En: Louis Goodman; Alfred Gilman (eds.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. [9ª edición]: 490-519. México DF: McGraw-Hill Interamericana.
- MERING, Josef von; MINKOWSKI, Oskar (1889). "Diabetes mellitus nach pankreasestirpation". *Centralblatt für klinische Medizin*, 10: 393-394. Leipzig.
- MERRITT, Hiram Houston; PUTNAM, Tracy Jackson (1938). "A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals". *Archives of Neurology & Psychiatry*, 39: 1003-1015. Chicago.
- MERRITT, Hiram Houston; PUTNAM, Tracy Jackson (1938). "Sodium diphenyl hydantoinate in treatment of convulsive disorders". *Journal of the American Medical Association*, 111 (7): 1068-1073. Chicago.
- MERTON, Robert. 1990. *A hombros de gigantes: postdata shandiana* [con un epílogo de Denis Donoghue y un prólogo del autor; traducción de Enrique Murillo]. Madrid: Península.
- MEYER, Hans; MALLY, Josef (1912). "Über Hydrazinderivate der Pyridincarbonsäuren". *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften*, 33(4): 393-414. Vienna.
- MIRANDA ENCARNACIÓN, José Antonio (2003). "El fracaso de la industrialización autárquica". En: Carlos Barciela (ed.) *Autarquía y mercado negro. El fracaso económico del primer franquismo, 1939-1959*: 95-121. Barcelona: Crítica.
- MERING, Josef von (1893). "Beitrage zur Kenntniss der antipyretica". *Ther Monatsch* 7: 577-587. Berlin.
- MILNE-EDWARDS, H; VAVASEUR, P. (1831). *Manual de material médica o sucinta descripción de los medicamentos* [Traducido del francés, de la segunda edición, por Luis Oms y José Orriols Ferrerías]. Barcelona: Imprenta de Manuel Saurí y Compañía.
- MORAL RONCAL, Antonio Manuel (2011). "La represión republicana en el Madrid de la guerra civil". *Anales del Instituto de Estudios Madrileños*, 51: 393-416. Madrid.

- MORATINOS PALOMERO, Patrocinio; EVARISTO DOS SANTOS, Ricardo (2004). *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806): Comisión Balmis y Subcomisión Salvany*. Madrid: Imagine.
- MOREAU DE LA SARTHE, Jacques Louis (1803). *Tratado histórico y práctico de la vacuna: que contiene en compendio el origen y los resultados de las observaciones y experimentos sobre la vacuna, con un exámen imparcial de sus ventajas, y de las objeciones que se le han puesto, con todo lo demas que concierne á la práctica del nuevo modo de inocular (...) traducido por Francisco Xavier de Balmis...* Madrid: en la Imprenta Real.
- MURRAY, George R. (1891). "Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep". *The British Medical Journal*, 2: 796-797. London.
- MURTI, V.V. Sreerama & SESHADRI, T.R. 1949. "Nuclear oxidation in flavones and related compounds. Part XXI. Another synthesis of nobiletin". *Proceedings of the Indian Academy of Sciences - Section A*, 30(1): 12-14. Bengaluru.
- NIEMANN, Albert (1860). *Über eine neue organische Base in den Cocablättern. [Inaugural dissertation zur Erlangung der Philosophischer Doctorwürde in Göttingen]*. Göttingen: druck Universitäts-Buchdruckerei von E.A. Huth.
- [Offarm] (2004). "Celebrado el I Premio de Fotografía Dr. Joan Miquel". *Revista Offarm*, 23(6): 17. Barcelona.
- ONDETTI, M.A.; RUBIN, B.; CUSHMAN, D.W. (1977). "Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents". *Science*, 196: 441-444. Washington DC.
- O'NEILL, Charles E.; DOMÍNGUEZ, Joaquín María (dir.) (2001). *Diccionario Histórico de la Compañía de Jesús. Biográfico-Temático*. Madrid: Universidad Pontificia de Comillas / Ortega ediciones. 4 vols.
- PALACIOS MATEOS, Juan Manuel (1981). *Endocrinología y metabolismo en la práctica médica [3ª edición]*. Madrid: Ed. Paz Montalvo.
- PAULESCO, Nicolae-Constantin (1921). "Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique". *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, 85: 555-559. París.
- PAYNE, Stanley G. (1987). *El régimen de Franco: El comienzo de la autarquía*. Madrid: Alianza Editorial.
- PAYNE, Stanley G. (1999). *La España del Régimen (1939-1975)*. [Historia de España. 13. La época de Franco]. [Madrid]: Espasa.
- PENNINGTON, Frank C.; GUERCIO, Peter A.; SOLOMONS, I.A. (1953). "Streptohydrazid". *Journal of the American Chemical Society*, 75(9): 2261–2261. Washington DC.
- PÉREZ TEIJÓN, Carlos José (2013). *Las patentes de sulfamidas y penicilinas en los primeros años del franquismo (1939-1963)*. [Tesis doctoral dirigida por Antonio González Bueno]. Madrid: Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
- POLLAK, Jakob; POLLAK, Rudolf; RIESZ, Eugen (1931). "Über Aminobenzolsulfochlorid- und Aminothiophenol-Derivate". *Monatshefte für Chemie*, 58: 118. Wien.
- PUERTO SARMIENTO, Francisco Javier (1997). *El Mito de Panacea. Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia*. Madrid: Doce Calles.

- PUERTO SARMIENTO, Javier. “La Quina: el palo indomable. Aspectos científicos y disputas personales en el fracaso del monopolio español de la Quina durante el siglo XVIII”. En: Ángel María Villar del Fresno, Antonio L. Doadrio (eds.) *Homenaje a D. César González Gómez. Las quinas*: 50-61. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia / Fundación José Casares Gil.
- QUESADA DÍAZ, Antonio; ORTEGA DÍAZ, Antonio (2011). “El cornezuelo del centeno a lo largo de la historia: mitos y realidades”. *Pasaje a la Ciencia*. 14: 16-25. Alcalá la Real.
- RAKE G.; DUNHAN, W.B. (1945). “The relative activity of partially purified penicillin and of crystalline penicillin on *Treponema pallidum*”. *American Journal of Syphilis, Gonorrhea and Venereal Diseases*, 29: 214-218. St. Louis
- RAVIÑA RUBIRA, Enrique (2008). *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución del descubrimiento de fármacos*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela.
- REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA (1954). *Farmacopea oficial española [9ª edición]*. Madrid: Estados. 2 vols.
- REDONDO RINCÓN, Gloria; GONZÁLEZ BUENO, Antonio (2013). “La implantación de la prestación farmacéutica en el Seguro Obligatorio de Enfermedad”. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 79 (4): 658-688. Madrid.
- REDONDO RINCÓN, Gloria; GONZÁLEZ BUENO, Antonio (2013). “Penicilina para la España del primer franquismo (1944-1959)”. En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.). *La tutela imperfecta, Biología y Farmacia en el primer franquismo*: 243-296. Madrid: CSIC.
- REICHSTEIN, T.; MONTIGEL, C. (1939). “Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe (29 Mitteilung). Einwirkung von Bleitetra-acetat auf Allopregnanolon-acetat, Pregnenolon-acetat und Progesteron”. *Helvetica Chimica Acta*, 22 (1): 1212-1221. Basel.
- RIDDLE, John M. (1985). “Ancient and medieval chemotherapy for cancer”. *Isis*, 76: 319-330. Chicago.
- RICKES, E.L.; BRINK, N.G.; KONIUSZY, F.R.; WOOD, T.R.; FOLKERS, K. (1948). “Crystalline Vitamin B12”. *Science*, 107 (2781): 396-397. New York.
- RICKES, E.L.; BRINK, N.G.; KONIUSZY, F.R.; WOOD, T.R.; FOLKERS, K. (1948). “Comparative Data on Vitamin B12 From Liver and From a New Source, *Streptomyces griseus*”. *Science*, 108 (2814): 634-635. New York.
- ROBLIN, Richard O. [Jr.]; CLAPP, James W. (1950). “The Preparation of Heterocyclic Sulfonamides 1”. *Journal of the American Chemical Society*, 72: 4890. Washington DC.
- ROBLIN, Richard O. [Jr.]; WILLIAMS, James H.; WINNEK, Philip S.; ENGLISH, Jackson P. (1940). “Chemotherapy. II. Some SulfanilamidoHeterocycles”. *Journal of the American Chemical Society*, 62(8): 2002-2005. Washington DC.
- ROBLIN, Richard O. [Jr.]; WINNEK, Philip S. (1940). “Chemotherapy I. Substituted Sulfanilamido pyridines”. *Journal of the American Chemical Society*, 62(8): 1999-2002. Washington DC.
- RODRIGUEZ ARIAS, B.; ARMENTER FERRANDO, María Cristina (1977). “La quinina es un viejo fármaco que no cabe relegar al olvido”. *Anales de Medicina y Cirugía*, 57(249): 172-188. Barcelona
- RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl (2004). *Farmacia e industria la producción de los primeros medicamentos en España. Uriach, Cambroner, Gallego*. Tres Cantos [Madrid]: Nívola.

- RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl (2013). “La industria farmacéutica española durante la autarquía. Estudio cuantitativo de los laboratorios registrados por la Organización Sindical”. En: Antonio González Bueno, Alfredo Baratas Díaz (eds.) *La tutela imperfecta: Biología y Farmacia en la España del primer franquismo*: 143-188. Madrid: CSIC.
- RODRÍGUEZ NOZAL, Raúl; GONZÁLEZ BUENO, Antonio (2015). “La doctrina social católica en el proceso industrializador de la España franquista: el caso del grupo farmacéutico Alter”. *Dynamis*, 35(2): 433-457. Granada.
- RODRÍGUEZ OCAÑA, Esteban (1990). “La asistencia médica colectiva en España hasta 1936”. En: *Historia de la acción pública en España. Beneficencia y Previsión*: 321-330. Madrid: Ministerio de Trabajo y Seguridad Social.
- RONCAL SORIA, Adolfo (1915). “La vacuna de ternera y el virus ovino atenuado por pases en la cabra como medios preservativos de la viruela ovina”. *Revista de Higiene y Sanidad Veterinaria*, 5 (2/3): 83-88. León.
- ROWLAND, R.L.; PERRY, Wendell L.; FOREMAN, E. Leon; FRIEDMAN, Harris L. (1950). “Mercurial Diuretics. I. Addition of Mercuric Acetate to Allyl Urea”. *Journal of the American Chemical Society*, 72: 3595. Washington DC.
- RUIZ CARNICER, Miguel Ángel (1996). *El Sindicato Español Universitario (SEU), 1939-1965: la socialización política de la juventud universitaria en el franquismo*. Madrid: Siglo XXI.
- RUIZ REY, A. (1956). “Sobre la acción hipotalámica de la dimetil-ditio-hidantoina. Papel del Vincidol en la diabetes insípida sintomática y genuina así como en la enuresis nocturna esencial”. *Revista Clínica Española*, 63(5): 294-302. Madrid.
- SAN MIGUEL HERNÁNDEZ, Ángel, RAMOS SÁNCHEZ, María del Carmen (2013). “Historia de las vacunas y sueroterapia”. *Gaceta Médica de Bilbao*, 110 (3): 74-80. Bilbao.
- SÁNCHEZ ALDEGUER, Josep (1994). *La contribució catalana en els inicis de la immunoteràpia humana: la vacunació anticolèrica*. Barcelona: Fundació-Museu d'Història de la Medicina de Catalunya.
- SÁNCHEZ RECIO, Glicerio (ed.) (1999). *El primer franquismo (1936-1959)* [Ayer, 33]. Madrid: Marcial Pons.
- SANDERCROFT, R.M. (1944). “The production and assay of crude penicillin filtrate in the hospital laboratory”. *Bulletin of the Institute of Medical Laboratory Technology*, [Monographs, 1944]: 56-58. London: Institute of Medical Laboratory Technology.
- SANTESMASES, María Jesús (1999). *Antibióticos en la Autarquía: banca privada, industria farmacéutica, investigación científica y cultura liberal en España 1940-1960*. Madrid: Fundación Empresa Pública.
- SANTIAGO SANMARTÍN MÍGUEZ, José María (2007). *De PharmaceuticaScientia: 150 años de la Facultad de Farmacia (1857-2007)*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago.
- SCRIABINE, Alexander (1999). “Discovery and development of major drugs currently in use”. En: Rhalph Landau, Basil Achilladelis, Alexander Scriabine (eds.) *Pharmaceutical Innovation. Revolutionizing human health*: 148-270. Philadelphia [PA]: Chemical Heritage Press.
- SENSI, P.; MARGALITH P.; TIMBAL, M.T. (1959). “Rifamycin, a new antibiotic - preliminary report”. *Il Farmaco [Edizione scientifica]*, 14: 146-147. Pavia.
- SIMPSON, J.Y. (1847). “Discovery of a new anaesthetic agent, more effective than sulphuric ether”. *Lancet*. [1847] (2): 549-551. London.

- SKEEGS, Leonard T.; LENTZ, K.E.; KAHN, J.R.; SHUMWAYN, N.P.; WOODS, K.R. (1956). "The amino acid sequence of hypertension II". *The Journal of Experimental Medicine*, 104: 193-197. New York.
- SEMMELWEIS, Ignaz Philipp (1861). *Die Aetiologie der Begriff und die prophylaxis des kindbettfiebers*. Pest / Wien / Leipzig: C.A. Hartleben's Verlags Expedition.
- SMITH, L. (1948). "Purification of anti pernicious anemia factors from liver". *Nature*, 161 (4095): 638-639. London.
- SNEADER, Walter (2001). "Histamine and the classic antihistamines". *Drug News Perspectives*, 14(10): 618-624. New York.
- SNEADER, Walter (2005). *Drug Discovery: a History*. Chichester: John Wiley & Sons L^{td}.
- SNYDER, S.H.; PASTERNAK, G.W. (2003). "Historical review: Opioid receptors". *Trends in Pharmacological Sciences*, 24: 198-205. Amsterdam.
- SPIELMAN, M.A. (1944). "Some Analgesic Agents Derived from Oxazolidine-2,4-dione". *Journal of the American Chemical Society*, 66 (8): 1244-1245 Washington.
- SPIELMAN, M.A.; EVERETT, Guy M. (1948), "Some N-Alkyl-2,4-oxazolidinediones and their Anticonvulsant Properties". *Journal of the American Chemical Society*, 70 (3): 1021-1022. Washington.
- STAUB, Anne Marie (1939). "Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine". *Annales de l'Institut Pasteur*, 63: 400-436; 485-524. Paris
- STRAIN, W.H. (1947). "The steroids" En: Henry Gilman (ed.) *Organic Chemistry: An Advanced Treatise* [2^a ed.], 2: 1341-1531. New York: J. Wiley & Sons Inc.
- STEARNS, John (1808). "Account of the pulvis parturiens. A remedy for quickening child-birth". *Medical Repository of New York*, 11: 308-309. New York.
- SZOKAN, Nancy. "A lively biography of Jonas Salk". *The Washington Post*, 11/05/2015.
- TIGERSTEDT, Robert; BERGMAN, P.G. 1898. "Niere und Kreislauf". *Skandinavisches Archiv für Physiologie*, 8: 223-271. Stockholm.
- TODD, James-Campbell; SANFORD, Arthur-Howley; DAVIDSOHN, Israel; HENRY, John Bernard (1978). *Diagnóstico Clínico por el Laboratorio* [6^a edición]. Barcelona: Ed. Salvat.
- TORRES MORERA, Luis Miguel (2001). *Tratado de anestesia y reanimación. Tomo I*. Madrid: Ediciones Arán.
- TREFOUEL, Thérèse; TREFOUEL, Jacques; NITTI, Federico; BOVET, Daniel (1935). "Activite du p-aminophenyl-sulfamide sur les infections streptococciques experimentales de la souris et du lapin". *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 120: 756-758. Paris.
- TUELLS, José; RAMÍREZ MARTÍN, Susana María (2003). *Balmis 'et variola': sobre la 'derrota de la viruela', la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna y el esfuerzo de los inoculadores que alcanzaron el final del azote, con observaciones particulares al periplo vital balmisiano*. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat.
- VANEGAS SAAVEDRA, Alberto (2008). *Anestesia Intravenosa*. Madrid: Editorial Médica-Panamericana.
- VELASCO MARTÍN, Alfonso; ÁLVAREZ GONZÁLEZ, Francisco Javier. 1988. *Compendio de psiconeurofarmacología*. Madrid: Díaz de Santos.

- VILLAR PALASÍ, Vicente, CABEZAS FERNÁNDEZ DEL CAMPO, José Antonio, SANTOS RUIZ, Ángel (1977). *Tratado de Bioquímica [5ª edición]*. Barcelona: Ed. Augusta.
- VILLAREJO DÍAZ, Mario; MURILLO ZARAGOZA, José Ramón; ALVARADO HERNÁNDEZ, Hilario (2000). "Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides". *Revista de Educación e Investigación Clínica*, 1: 106-137. México DF.
- VON BEHRING, Emil Adolf (1893). *Die Geschichte der Diphtherie*. Leipzig: Georg Thieme.
- WALKER, Joseph M. (1999). *Historia de España*. Madrid: Edimat libros.
- WEIJARD, John; ERICKSON, A.E. (1942). "N-Allylnormorphine". *Journal of the American Chemical Society*, 64 (4): 869-870. Washington DC.
- WEIJARD, John; TISHLER, Max; ERICKSON, A.E. (1944). "Sulfaquinoxaline and Some Related Compounds". *Journal of the American Chemical Society*, 66: 1957-1958. Washington DC.
- WINDAUS, A.O.; VOGT, W. (1907). "Synthese des Imidazoläthylamins". *Chemische Berichte*, 40: 3691-3695. Berlin.
- WHITMAN, Bradley; SCHWENK, Erwin (1946). "Catalytic Acetylation of Steroid Compounds". *Journal of the American Chemical Society*, 68 (9): 1865-1866. Madison.
- WOLFROM, M.L.; MONTGOMERY, Rex; KARABINOS, J.V.; RATHGEB, P. (1950). "The structure of heparin". *Journal of the American Chemical Society*, 72(12): 5796-5797. Madison.
- WOODS, Donald D. (1940). "The relation of p-aminobenzoic acid to the mechanism of the action of sulphanilamide". *British Journal of Experimental Pathology*, 21: 74-90. London.
- WOODS, Donald D. (1962). "The biochemical mode of action of the sulphonamide drugs". *Journal of General Microbiology*, 29: 687-702. London.
- WOODWARD, Robert B., DOERING, William E. (1945). "The total synthesis of quinine". *Journal of the American Chemical Society*, 67(5): 860-874. Washington DC.
- ZARAGOZÁ GARCÍA, Francisco (ed.) (1999). *Farmacología de las enfermedades infecciosas y parasitarias. [Farmacología y Farmacoterapia, VI]*. Madrid: Acción Médica.
- ZUELZER, Georg-Ludwig (1908). "Ueber Versuche einer specifischen Fermenttherapie de Diabetes". *Zeitschrift fur experimentelle Pathologie und Therapie*, 5: 307-318. Berlin.